



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 148**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02734389 .6**  
96 Fecha de presentación : **10.05.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1387673**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2004**

54 Título: **Forma de dosificación de opioides de liberación controlada resistente al abuso.**

30 Prioridad: **11.05.2001 US 290439 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.06.2011**

73 Titular/es: **ENDO PHARMACEUTICALS Inc.**  
**100 Endo Boulevard**  
**Chadds Ford, Pennsylvania 19317, US**

72 Inventor/es: **Caruso, Frank, S. y**  
**Kao, Huai-Hung**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 361 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

**Forma de dosificación de opioides de liberación controlada resistente al abuso****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas analgésicas de liberación controlada. Más específicamente, la invención se refiere a comprimidos analgésicos de liberación controlada que impiden el abuso.

**10 Antecedentes de la técnica relacionada**

Los compuestos opioides se han conocido desde hace tiempo por sus propiedades analgésicas potentes y por su gran potencial para el abuso. Mientras son altamente eficaces en el control del dolor, los opioides también pueden ser adictivos. El abuso de opioides, particularmente heroína, pero incluyendo también morfina, codeína, oxicodona, hidromorfona, oximorfona y otros, es un problema en la sociedad moderna. Los adictos a los opioides pueden obtener fármacos a partir de una diversidad de fuentes ilícitas. Estas drogas son de calidad cuestionable. Por consiguiente, para los posibles consumidores que abusan, la prescripción de opioides farmacéuticos puede ser particularmente atrayente como una fuente de fármaco debido a su alta pureza y dosificación responsable.

20 Los consumidores que abusan extraen el opioide farmacéutico y otros constituyentes, de los comprimidos. Para realizar esto, los comprimidos se trituran y normalmente se disuelven. El resultado puede tratarse adicionalmente antes de que se inyecte o inhale finalmente para conseguir un "subidón". Este tipo de abuso intravenoso o intranasal está bien documentado.

25 El potencial para el abuso de opioides farmacéuticos no es un problema nuevo. Para combatir los efectos del abuso de opioides, se han usado antagonistas de opioides para bloquear la euforia asociada con el abuso de opioides y para inducir los síntomas de abstinencia en los adictos. Un antagonista de opioides que se ha usado anteriormente, e incluso ahora, es naloxona. La naloxona es un antagonista potente del receptor de opioides. La naloxona es altamente eficaz cuando se toma por vía parenteral, pero poco eficaz cuando se toma por vía oral debido a su metabolismo en el hígado y, por lo tanto, tiene una proporción de fuerza oral:parenteral elevada. Cuando se inyecta en humanos, las cantidades tan pequeñas como 0,2-0,4 mg pueden bloquear los receptores de opioides y evitar que el usuario experimente los efectos del fármaco, ya sea analgesia o alteración del estado de ánimo o euforia. Debido a la elevada proporción de fuerza oral:parenteral (~100) la acción antagonista de las dosis orales de naloxona es mucho menor que la acción de las inyecciones de naloxona. Debido a que los antagonistas tales como naloxona son menos eficaces cuando se toman por vía oral, no se han usado para impedir el abuso oral y se han limitado para impedir el uso por vía parenteral o intranasal.

40 Sin embargo, recientemente, ha emergido una nueva forma de abuso de agonistas de opioides que implica el abuso oral en lugar del abuso por inyección o inhalación. Esta práctica ha emergido en gran medida debido a la disponibilidad de formulaciones (CR) de liberación controlada con alto contenido en opioides. "Masticar" implica triturar la formulación opioide y tomar el contenido entero, que supone 2 o más dosis, a la vez. Esta práctica libera todo el opioide a la vez para generar un "subidón". La trituración puede tener lugar en la boca como se sugiere por el nombre, pero también puede tener lugar por otro medio para hacer que el opioide esté disponible fácilmente incluyendo, la trituración o disolución del comprimido antes de la inyección o administración por vía intranasal.

45 Recientemente, se ha introducido la prescripción de comprimidos opioides de alta fuerza que contienen grandes dosis en miligramos de opioides. Estos comprimidos son comprimidos de liberación controlada y se diseñan para proporcionar un alivio del dolor durante 12 horas o más. Debido a que los comprimidos tienen una acción durante un largo periodo de tiempo (12 horas en lugar de 4 horas para comprimidos de liberación inmediata), los comprimidos contienen cantidades mucho mayores de compuestos opioides. Para los posibles consumidores que abusan, estos comprimidos son muy atrayentes. Sus altas dosificaciones los hace una forma compacta para acceder a grandes cantidades de opioide. El hecho de que son productos farmacéuticos garantiza tanto la calidad como la cantidad de fármaco en el comprimido. Por lo tanto, los posibles consumidores que abusan conocen cómo obtener un fármaco de alta pureza en una dosificación conocida. Las formulaciones de dosificación de opioides por vía oral anteriores contenían dosis relativamente bajas de opioides y no fueron generalmente objetivos para el abuso oral. Sus formulaciones de liberación inmediata liberan todo el opioide de una sola vez, pero con cantidades bajas de opioide que no deberían ser suficientes para el abuso oral sin que pongan diversas unidades de dosificación bajas juntas. En contraste, los consumidores que abusan han encontrado que los nuevos comprimidos CR contienen grandes dosis de opioide, que puede abusarse de forma oral masticando los comprimidos o triturándolos para liberar todo el opioide de una sola vez (liberación inmediata). La presente invención impide dicho abuso oral.

65 Oxycontin®, un comprimido de oxicodona de liberación controlada de Purdue Pharma, está disponible en intensidades tan altas como 160 mg de oxicodona por comprimido. El alto contenido de opioides hace a estos comprimidos especialmente atrayentes para los consumidores que abusan. El negocio ilegal en los comprimidos de opioides de liberación controlada se está haciendo más predominante. Para obtener un efecto eufórico

(subidón) a parte de dichos comprimidos, un consumidor que abusa puede triturar el comprimido y extraer el compuesto opioide mediante la disolución para la inyección o la administración intranasal. También, el consumidor que abusa puede conseguir un efecto eufórico a partir del fármaco tomando simplemente el fármaco por vía oral, después de mascar el comprimido o molerlo para romper la matriz de liberación controlada y convertirlo en un producto de liberación inmediata. Por consiguiente, sería deseable tener una formulación que previniera el abuso oral de comprimidos de liberación controlada si se tritura para convertirlo en un producto de liberación inmediata, sin afectar de forma significativa la acción analgésica de los compuestos opioides en el comprimido de liberación controlada intacto.

El documento WO-A-9 932 119 describe las formas de dosificación oral que comprenden una combinación de una cantidad analgésicamente eficaz por vía oral de un agonista de opioides y un antagonista de opioides, en el que la cantidad de antagonista es aversivo en un sujeto dependiente físicamente cuando se administra por vía oral en la misma dosis o en una dosis mayor que la prescrita normalmente. La forma de dosificación puede incluir un transportador de liberación sostenida.

El documento WO 01/58447 describe combinaciones farmacéuticas de agonistas de opioides y antagonistas en una matriz de liberación controlada. El antagonista está presente y se libera en cantidades, a lo largo del tiempo, que atenúan o reducen los efectos secundarios del agonista opioide, aún en cantidades insuficientes para bloquear el efecto opioide. El antagonista preferido es Naltrexons, que es altamente eficaz cuando se administra por vía oral o parenteral. El antagonista se libera solamente en cantidades muy pequeñas, 100-1000 veces menor que el opioide. El documento WO 01/58447 no hace referencia respecto a incluir una cantidad anti-abusiva de antagonista en la dosis para evitar el abuso. El uso intravenoso de cantidades correspondientes de naloxona,  $0,25$  ó  $1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , se describe también por tener efectos atenuantes.

El documento WO 01/58447 no presenta velocidades de liberación para el antagonista en su formulación CR, pero dirige a aquellos expertos en la materia a las patentes de Crain (Patentes de Estados Unidos N° 5.767.125; 5.580.876; 5.512.578; y 5.472.943). Las patentes de Crain describen de forma colectiva las formulaciones de liberación instantánea con dosis "ultra-bajas" de ciertos antagonistas para bloquear solamente de forma selectiva los receptores de opioides excitativos para atenuar los efectos secundarios del opioide, sin bloquear los receptores inhibitorios, que conducirían al bloqueo del opioide. Estas dosis son del orden de cantidades picomolares. La patente de Crain 5.512.578 sugiere que solamente el naltrexons es útil en la administración oral y que las dosis de  $1 \text{ } \mu\text{g}$  son suficientes para atenuar los efectos secundarios del opioide bloqueando selectivamente los receptores opioides excitativos y dejando los receptores opioides inhibitorios libres para recibir el agonista opioide (que puede administrarse en dosis menores que las dosis normales con un efecto analgésico similar). La dosis oral normal de naltrexona es de aproximadamente 50 mg frente a las dosis "ultra bajas" de  $1 \text{ } \mu\text{g}$  de naltrexona descritas en la patente de Crain 5.512.578.

La técnica anterior no analiza la formulación de liberación controlada que contiene agonista y antagonista para impedir el abuso. Por consiguiente, existe una necesidad de una composición que impida el abuso en la formulación de liberación controlada con alto contenido en opioides que predomina en la actualidad.

### Sumario de la invención

La presente invención es como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Los comprimidos opioides de liberación controlada resistentes al abuso son una combinación que contiene un antagonista opioide que tiene una proporción de fuerza oral:parenteral elevada (es decir, proporción oral:parenteral  $\square 1$ ), tal como naloxona, en un nivel insuficiente para bloquear los efectos opioides o para atenuar los efectos secundarios opioides en la formulación de liberación controlada administrada durante un periodo prolongado, pero que además necesita suprimir el efecto eufórico del opioide si se administra por completo de una sola vez. Si el comprimido de combinación se tritura para romper las propiedades de liberación controlada, el antagonista opioide se libera como un producto de liberación inmediata en una única dosis y el antagonista bloquea los efectos eufóricos del agonista. El antagonista opioide está contenido en una matriz de liberación controlada y se libera con el tiempo, con el agonista opioide.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención emplea el principio de que ciertos antagonistas opioides no son eficaces en dosis orales bajas. Por consiguiente, uno puede administrar una dosis oral baja durante un periodo de tiempo largo (liberación controlada) a partir de un comprimido que contiene una gran cantidad de antagonista eficaz por vía oral, sin afectar de forma adversa la acción del opioide. Sin embargo, si el antagonista se administra por completo de una sola vez, bloqueará el efecto opioide y puede inducir a la abstinencia en individuos dependientes.

La presente invención es para su uso en composiciones de liberación controlada. Se pretende que la expresión "liberación controlada" o "CR" cuando se usa en este documento, se refiera a comprimidos que se pretende que liberen un ingrediente farmacéutico activo durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente durante 4

horas, generalmente de 8-12 hasta 24 horas. Un método para determinar esto es comprobar la programación de dosificación pretendida. Cualquier comprimido destinado a tomarse con menor frecuencia que una vez cada cuatro horas debería considerarse como de liberación controlada independientemente de la designación como liberación controlada, liberación sostenida, liberación extendida, etc. A menudo, estos comprimidos contienen matrices poliméricas que pueden reticularse. Ejemplos de dichas formulaciones de liberación controlada son el sistema Contin<sup>®</sup>, producido por Purdue Fredrick Pharmaceuticals, o el sistema TimerX<sup>®</sup> de Pennwest Pharmaceuticals. También pueden usarse otros polímeros de liberación controlada, tales como metacrilato (Eudragit<sup>®</sup>), hidroxilpropil metilcelulosa (HPMC) o Carbopol<sup>®</sup>. La presente invención puede usarse con estas u otras formulaciones de liberación controlada.

El comprimido de la presente invención contiene un agonista opioide en una matriz de liberación controlada, junto con un antagonista opioide. El antagonista está presente en un nivel tal y dispensado en una velocidad tal, que no bloquee la acción del agonista opioide cuando se tome un comprimido de liberación controlada intacto por vía oral. Triturando el comprimido se liberará suficiente antagonista por completo de una sola vez como una formulación de liberación inmediata para bloquear la respuesta opioide y también, inducir la abstinencia. Los antagonistas necesitan alcanzar una dosis eficaz para realizar su función, por lo que su liberación lenta unida con un metabolismo rápido se refiere a que se mantienen en niveles bajos ineficaces en un uso normal, recomendado, terapéutico, no abusivo. Este nivel bajo de antagonista puede liberarse durante un largo periodo de tiempo sin afectar la acción terapéutica del agonista opioide. Incluso con la liberación sostenida durante dichos periodos largos, el antagonista no se acumula a niveles de supresión, ya que se metaboliza antes de que pueda acumularse a dichos niveles. Debido a la naturaleza de la acción del antagonista opioide, el nivel de antagonista debería variarse con la dosificación de opioides del comprimido. También, dependiendo del antagonista, la proporción de fuerza oral:parenteral y las velocidades de liberación, los niveles de antagonistas empleados variarán. Independientemente, debería haber suficiente antagonista para bloquear el efecto opioide (subidón) e induce abstinencia en individuos dependientes, si la tableta se tritura, convirtiendo la formulación para la liberación inmediata. En condiciones normales, la velocidad de liberación no es suficiente para bloquear el efecto opioide ni adecuada para el bloqueo selectivo de los receptores de opioides excitativos para atenuar los efectos secundarios opioides. Para Naloxona, el antagonista actualmente preferido, se cree que 15 mg (liberación inmediata) deberían comenzar a bloquear los receptores opioides e iniciar la abstinencia.

Los agonistas opioides, antagonistas, matrices CR específicas y las combinaciones descritas en este documento son meramente ejemplares. Otros agonistas, antagonistas, matrices y combinaciones pueden usarse junto con las enseñanzas en este documento.

El agonista opioide puede ser cualquier agonista de uso general como un analgésico, que incluye, pero sin limitación, morfina, oxicodona, lovorfenol, mepredina, hidrocodona, codeína, dihidrocodeína, hidromorfona, propoxifeno, metadona y oximorfona. Específicamente, cualquier opioide adictivo en una forma de dosificación de liberación controlada es el objetivo de la presente invención. Lo más particularmente, la oxicodona de liberación controlada ha sido recientemente el objetivo de abuso y le haría ser por tanto una buena candidata para su uso en la presente invención. Por supuesto, la velocidad de liberación del agonista opioide se estabiliza para conseguir el efecto analgésico deseado.

La fuerza del antagonista se mide como la proporción de fuerza oral:parenteral, que indica la cantidad de antagonista requerida por vía oral para conseguir un efecto equivalente a una dosis parenteral eficaz. Por ejemplo, un antagonista que tiene una proporción de fuerza oral:parenteral de 10:1 requiere 10 veces la dosis parenteral para ser eficaz por vía oral. Los antagonistas opioides usados en este documento tendrán un efecto antagonista mayor cuando se administran por vía parenteral que cuando se administran por vía oral (proporción de fuerza oral:parenteral  $\square$  1). Por consiguiente, los antagonistas deseados bloquean el efecto opioide e inducen la abstinencia cuando se administra a niveles relativamente bajos por vía parenteral o intranasal. Al mismo tiempo, estos antagonistas requieren niveles relativamente grandes para ser eficaces cuando se administran por vía oral para el uso terapéutico recomendado. Por lo tanto, las dosis parenterales /intra nasales no son eficaces cuando se administran por vía oral. Preferiblemente, la proporción de fuerza oral:parenteral es de al menos aproximadamente 10:1, más preferiblemente de al menos aproximadamente 25:1 y lo más preferible de al menos aproximadamente 100:1 como es el caso de Naloxona. Los antagonistas opioides apropiados que tienen una eficacia sustancialmente mayor cuando se administran por inyección que cuando se administran por vía oral, incluyen, pero no se limitan a: naloxona; naltrexona; N-ciclo propilinetil-7,8-dihidro-14-hidroxinormorfinona o 21-ciclopropi, z, - (1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etano-tetrahidrooripavina (o difenorfina); y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha conocido anteriormente que los antagonistas opioides, tales como naloxona, pueden bloquear los receptores opioides y reducir o eliminar el efecto de los opioides. Dichos antagonistas son útiles en el tratamiento de sobredosis de opioides y ayudan a tratar la adicción, en algunos casos. Bloqueando los receptores de opioides, los antagonistas invierten y bloquean la respuesta a opioides. La proporción de fuerza oral:parenteral elevada de antagonistas, tales como naloxona, mientras que son muy eficaces cuando se inyectan, son significativamente menos eficaces cuando se toman por vía oral. Por consiguiente, una forma de dosificación diseñada para la administración oral puede tener una cantidad significativa de antagonista opioide, sin afectar de forma adversa la

- 5 eficacia terapéutica del opioide. De forma similar, estos niveles de antagonistas no atenúan los efectos secundarios del opioide. Un antagonista de este tipo sería eficaz en impedir el abuso intravenoso o intranasal cuando está presente en niveles bajos, pero no sería eficaz en impedir el abuso oral. Cuando los comprimidos incluyen suficiente antagonista para impedir el abuso oral, el antagonista también reduciría o inhibiría la eficacia terapéutica del fármaco. Un comprimido que contiene una cantidad eficaz por vía oral de antagonistas en una formulación CR que libera cantidades ineficaces de antagonista en un uso normal sería eficaz contra el abuso oral y parenteral, sin minimizar la eficacia del opioide en su uso normal.
- 10 La cantidad de antagonista en la composición dependerá de la intensidad relativa del antagonista, la cantidad e intensidad del opioide, la velocidad de liberación del antagonista y la proporción de fuerza oral:parenteral. En cualquier caso, la combinación de tipo de antagonista, proporción de fuerza oral:parenteral y la velocidad de liberación no da como resultado el bloqueo del efecto opioide o la atenuación de sus efectos secundarios, cuando se administra por vía oral en su forma de dosificación intacta pretendida.
- 15 Las intensidades de los comprimidos opioides de liberación controlada varían con el opioide particular usado. En el caso de oxicodona, las intensidades de 10, 20, 40, 80 y 160 mg pueden usarse en una fórmula de liberación controlada. La cantidad de antagonista opioide (tal como naloxona) en un comprimido de este tipo puede variar también de aproximadamente 2 mg a 40 mg o más. Debería haber al menos de 5 a 20 mg (preferiblemente de 10 a 20 mg) de naloxona en un comprimido para evitar el abuso oral masticando una pluralidad de comprimidos
- 20 pequeños de baja dosis o un comprimido de mayor intensidad. Es decir, la acumulación de una dosis abusiva combinando dos o más comprimidos de baja dosis debería acumular también una cantidad eficaz de antagonista. Los comprimidos opioides de dosis mayores deben contener una cantidad eficaz de antagonista sin acumulación. La prevención del abuso por administración parenteral o intranasal también se conseguirá, ya que en el caso de inyección o inhalación, sólo se necesitan de aproximadamente 0,2 a 0,4 mg para antagonizar el efecto opioide,
- 25 para inducir la abstinencia en individuos dependientes y para evitar el abuso. Por consiguiente, la gran cantidad necesaria para evitar el abuso oral evitará necesariamente el abuso por inyección o administración intranasal también.
- 30 Para comprimidos de oxicodona de 10 ó 20 mg de intensidad de comprimido, la cantidad de antagonista opioide de naloxona usado puede variar de 5 a 40 mg. Según la intensidad del comprimido aumenta, la proporción de opioide respecto al antagonista opioide varía de 1:3 a 4:1, ya que un comprimido opioide de 160 mg puede contener 80 mg de antagonista opioide. Aunque la proporción puede variar, es preferible seleccionar una proporción para todas las intensidades de comprimido. Los médicos prefieren realizar ajustes en los pacientes
- 35 usando diversos comprimidos de baja dosis que se añaden hasta la dosificación deseada. Esto es lo más fácil si se mantiene una proporción constante. Por lo tanto, una proporción constante a lo largo de intensidades de comprimido es útil incluso cuando la proporción puede ser cualquier proporción apropiada en el intervalo que se ha expuesto anteriormente.
- 40 Los consumidores que abusan de fármacos son creativos cuando buscan formas de vencer las medidas antiabusivas. Actualmente, se contemplan diversos métodos de abuso oral. Como se ha analizado anteriormente, debería recordarse que las composiciones de la invención contienen suficiente antagonista para ser eficaces por vía oral y, por consiguiente, contienen necesariamente una cantidad de bloqueo eficaz por vía parenteral o intranasal. Por consiguiente, el abuso parenteral e intranasal no se analizan en este documento.
- 45 Los consumidores que abusan pueden “mascar” un único comprimido de una gran dosis para conseguir una liberación instantánea de una dosis de opioide abusiva. Las composiciones que contienen estas cantidades abusivas de opioide deberían contener suficiente antagonista para bloquear el abuso oral mediante “el mascado”.
- 50 Dos o más comprimidos de dosis menores pueden “mascarse” juntos para conseguir una dosis abusiva. En la medida en que cada comprimido no contiene en sí mismo una cantidad de antagonista eficaz por vía oral, cuando se combina con una dosis abusiva, el antagonista combinado debería ser eficaz por vía oral. Es decir, si, por ejemplo, un comprimido de 10 mg no es suficiente para conseguir un subidón, no necesita contener la cantidad eficaz por vía oral completa de antagonista. Si dos comprimidos de 10 mg son suficientes para un subidón, deberían contener por tanto una cantidad combinada de antagonista que es eficaz por vía oral para bloquear el
- 55 efecto opioide.
- 60 Además, dos o más comprimidos de alta dosis podrían tomarse por vía oral, sin la trituración, para conseguir un “subidón”. Una combinación de este tipo tendría la ventaja de las propiedades CR para sostener un subidón durante el periodo de dosificación completo hasta 12 horas. Este tipo de abuso no es común ya que la mayoría de los consumidores que abusan desean el subidón o activación instantáneos producidos por la liberación inmediata de los comprimidos triturados. Una combinación de este tipo, de acuerdo con una realización de la invención, debería liberar también una cantidad de bloqueo de antagonista cuando se toman por vía oral sin el masticado. Esta disposición debería evitar los efectos terribles de las sobredosis accidentales. Aunque este tipo de disposición debería ser beneficiosa en muchas situaciones, debería limitar las opciones que prescribe el doctor y

por consiguiente, puede no ser apropiado en todas las situaciones. Los comprimidos de acuerdo con esta realización no son preferidos, pero están con seguridad dentro del alcance de la invención.

5 Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden tener en consideración cualquiera de los regímenes abusivos anteriores de forma individual o en cualquier combinación de los mismos.

10 La premisa básica remarcada de la invención es que el comprimido contiene 1) una cantidad de antagonista que es eficaz por vía oral para bloquear el efecto opiáceo y 2) que el antagonista está disponible, normalmente, sólo a niveles que no son eficaces para bloquear el efecto opiáceo o para atenuar los efectos secundarios opiáceos. Una de las formas para conseguir esto es controlar la velocidad de liberación del antagonista. La velocidad de liberación del antagonista se considera mejor en cuanto al porcentaje de la velocidad de liberación del agonista opiáceo. La velocidad se controla entre aproximadamente el 50%-25% de la velocidad de liberación del opiáceo. La Tabla 1 muestra las velocidades de liberación del opiáceo y del antagonista como % liberado.

15 Estas velocidades de liberación aseguran que en un uso normal el antagonista no tiene un efecto de bloqueo o atenuante. De forma simultánea, sin embargo, está presente una dosis de bloqueo eficaz por vía oral del antagonista en el caso en que las propiedades CR se superan.

20 El tipo y aplicación de la matriz CR usada determinará las velocidades de liberación. Se conoce en la técnica la manipulación de las velocidades de liberación, incluso de dos compuestos con dos velocidades diferentes. Puede usarse cualquier técnica CR conocida o desarrollada más adelante. Es importante recordar que el antagonista no debería ser distinguible o separable fácilmente del agonista, ya que los consumidores que abusan podrían usar posiblemente técnicas de separación mecánica antes de vencer la formulación CR.

25 TABLA 1: Velocidades de Liberación a partir de la formulación CR

		ANTAGONISTA (como % de velocidad de liberación de AGONISTA)		
	AGONISTA	100%	50%	25%
1 H	20-30 %	20-30%	10-15%	5-7,5%
4 H	60-70%	60-70%	30-35%	15-17,5%
10 H	>90%	>90%	45-50%	22,5-25%

Las velocidades de liberación son un porcentaje de agonista o antagonista con respecto a su contenido total en la composición.

30 Los comprimidos pueden prepararse mediante cualquier método de preparación tradicional de comprimidos de liberación controlada. Los dos procesos principales son proceso húmedo (incluyendo granulación húmeda) y proceso seco (incluyendo proceso de mezcla directa y compactación por rodillos). Las composiciones ejemplares para estos procesos se reproducen a continuación.

35 TABLA 2: Intervalos de Naloxona Preferidos para Diferentes Intensidades de Comprimidos de Oxycodona

Oxycodona (mg)	10	20	40	80	160
Naloxona (mg)	2-10	4-20	8-40	16-80	20-160

40 Para oximorfona, las dosis para comprimidos de liberación controlada pueden ser de 10, 20 ó 40 mg y los intervalos de dosis de naloxona pueden ser los mismos que los que se han expuesto para oxycodona. La proporción de oxycodona:naloxona preferida es de 5:1 a 1:1.

TABLA 3: Fórmula 3 de Comprimidos de HCl Oxycodona de 10 mg con Naloxona

Componente	mg/Comprimido	porcentaje (en peso)
Clorhidrato de Oxycodona	10,00	8,33%
Naloxona	10,00	8,33%
Lactosa (secada por pulverización)	60,40	50,33%
Hidroxipropil Metilcelulosa, K100M	36,00	30,00%
Dióxido de Silicona	2,40	2,00 %
Estearato de Magnesio	1,20	1,00 %
Total:	120,00	100,00 %

## Formulación 3

Tiempo	Comprimido no Molido		Comprimido Molido	
	% de Oxidodona Disuelta	% de Naloxona Disuelta	% de Oxidodona Disuelta	% de Naloxona Disuelta
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	59,0	52,5	100,5	90,9
2	85,4	78,0		
3	97,4	90,3		
4	102,5	95,9		
8	105,4	99,7		
12	105,4	99,8		

5 A partir de estos ensayos, es evidente que en un uso sin molienda normal, la cantidad de antagonista, aquí naloxona, liberada con el tiempo es insuficiente para bloquear el efecto opioide del Ejemplo 3 inclusive, que tiene la velocidad de liberación inicial más alta de antagonista, sólo prepara aproximadamente 5 mg de naloxona disponible en la primera hora. Debido a la semivida corta de la naloxona y la velocidad de liberación lenta, el antagonista no se acumula en el cuerpo a un nivel que bloquee el efecto opioide: por otro lado, en el comprimido

10 molido, sustancialmente todo el antagonista está disponible en la primera hora. Por lo tanto, una cantidad de antagonista de bloqueo opioide está disponible fácilmente para impedir la vía oral y otras formas de abuso. Independientemente del antagonista usado, la combinación del contenido de antagonista, la velocidad de liberación y la semivida del antagonista consigue que los objetivos de la invención bloqueen el efecto opioide cuando se administra para la liberación instantánea, pero sin bloquear el efecto opioide cuando se administra como se pretende y recomienda como una formulación de liberación controlada.

15 Es bien conocido que los diversos opioides tienen diferentes intensidades relativas. A menudo, éstas se comparan y se refieren a un patrón para determinar las dosis relativas de cada una. Aunque esta aplicación analiza el contenido opioide en términos de oxidodona, aquellos expertos en la materia apreciarán fácilmente que otros opioides, más fuertes y más débiles, pueden usarse en cantidades de dosificación equivalentes. De forma

20 análoga, el antagonista se selecciona y dosifica de forma similar.

La descripción anterior se redacta en el contexto de un comprimido. Pueden usarse otras formas de dosificación oral, capaces de prepararse en formulaciones CR. Entre las formas de dosificación oral disponibles están las cápsulas, comprimidos oblongos, microesferas, cápsulas de gelatina e incluso formulaciones líquidas.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral en forma de un comprimido de liberación controlada que comprende:
  - 5 un agonista opioide en una matriz de liberación controlada; y
  - un antagonista opioide que tiene una proporción de fuerza oral:parenteral  $>1$  contenido en una matriz de liberación controlada;
  - en la que la matriz de liberación controlada que contiene el antagonista opioide es tal que en los regímenes de administración oral adecuados libera el antagonista opioide durante un periodo prolongado a una velocidad que es insuficiente para bloquear los efectos opioides o para atenuar los efectos secundarios opioides;
  - 10 **caracterizado por que:**
  - dicho antagonista opioide está presente en la forma de dosificación en una cantidad eficaz para bloquear el efecto opioide y/o inducir la abstinencia si se administra por vía oral y se libera por completo de una sola vez, y en la que la velocidad de liberación del antagonista opioide es del 25 por ciento al 50 por ciento de la velocidad de liberación del agonista opioide en regímenes de administración oral apropiados.
  - 15
2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de fuerza oral:parenteral del antagonista opioide es de al menos aproximadamente 10:1.
3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de fuerza oral:parenteral del antagonista opioide es de al menos 25:1.
- 20 4. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de fuerza oral:parenteral del antagonista opioide es de al menos 100:1.
- 25 5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agonista opioide se selecciona entre el grupo que consiste en morfina, oxicodona, levorfenol, meperdina, hidrocodona, codeína, dihidrocodeína, hidromorfona, propoxifeno, metadona y oximorfona.
- 30 6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el antagonista opioide se selecciona entre el grupo que consiste en naloxona; naltrexona; N-ciclo propilmetil-7,8-dihidro-14-hidroxinormorfinona; y 21-ciclopropil  $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etano-tetrahidroorpavina (o difenorfina) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho antagonista opioide es naloxona.
8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agonista opioide es oxicodona.
9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agonista opioide está presente en una concentración farmacéuticamente equivalente a las dosis de oxicodona de 10-160 mg.