

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 223**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07704144 .0**

96 Fecha de presentación: **25.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1986650**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Formas de dosificación resistentes a la manipulación**

30 Prioridad:
27.01.2006 EP 06001754

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:
**FLEISCHER, WOLFGANG;
LEUNER, CHRISTIAN y
SCHERER, SABINE**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 223 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

Formas de dosificación resistentes a la manipulación

Campo técnico

5 La presente invención se dirige a la prevención del uso ilícito de formas de dosificación de agonistas opioides. En particular, la presente invención se dirige a la prevención del uso ilícito de formas de dosificación de oxicodona.

Antecedentes

10 En ocasiones, los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis determinada de un agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral, comparada con la misma dosis administrada por vía oral. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas para destinar el agonista opioide que contienen a un uso ilícito. Los toxicómanos intentan, a veces, obtener efectos euforizantes mediante la manipulación de formulaciones farmacéuticas para acelerar su inicio de acción. En algunas ocasiones, los usuarios de drogas triturar o someten las formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada a procedimientos de extracción con disolventes para transformar el opioide contenido en las mismas en una sustancia de liberación inmediata tras su administración oral o parenteral.

15 La manera más rudimentaria de lograrlo es triturar la forma de dosificación hasta obtener un polvo fino, con el objetivo de conseguir que el ingrediente activo tenga mayor disponibilidad. Los toxicómanos por vía oral mastican y/o tragan el material, en tanto que los usuarios por vía nasal triturar las formulaciones para inhalarlas.

20 Además de las técnicas de “manipulación directa” citadas más arriba, los toxicómanos más avezados pueden utilizar también diversas técnicas de “química de cocina” en un intento de aislar por completo el ingrediente activo de la matriz de formulación. Uno de estos métodos consiste en la extracción en una única fase en medios habitualmente disponibles tales como agua o etanol, y sus mezclas.

25 En las formas de dosificación de agonistas opioides se puede utilizar una cantidad efectiva de un antagonista opioide para inducir una resistencia a la manipulación. Los antagonistas opioides tienen la acción de antagonizar el efecto de los agonistas opioides. Las formas de dosificación orales terapéuticamente eficaces, pero resistentes a la manipulación, necesitan ser eficaces cuando se utilizan correctamente, y suficientemente ineficaces, es decir, el agonista opioide debe carecer del efecto suficiente para el uso ilícito, por ejemplo, por trituración y extracción de la forma de dosificación para obtener un extracto del agonista opioide para la administración parenteral. Para impedir el uso ilícito de una forma de dosificación que comprende un agonista opioide y un antagonista opioide – destinado a promover la resistencia a la manipulación – se debe evitar que con la extracción de la forma de dosificación se logre separar el agonista opioide del antagonista opioide.

30 La naloxona es un ejemplo de un antagonista opioide conocido, capaz de antagonizar el efecto de, por ejemplo, la oxicodona. La administración oral de la combinación de Oxicodona/Naloxona da como resultado la liberación y absorción de ambos principios activos. Debido al elevado metabolismo de primer paso, la naloxona posee una baja biodisponibilidad oral, en tanto que la oxicodona es activa y muestra disponibilidad sistémica. La forma de dosificación es efectiva cuando se utiliza del modo previsto, a saber, cuando se administra por vía oral a modo, por ejemplo, de una forma de dosificación de liberación controlada.

35 En caso de abuso por vía nasal o intravenosa, no se produce metabolismo de primer paso. Ambos principios activos muestran disponibilidad sistémica y la naloxona antagoniza la acción farmacológica de la oxicodona. Por lo tanto, la combinación inhibe su abuso intravenoso y nasal.

40 Para impedir el uso ilícito de formas de dosificación de un agonista opioide/antagonista opioide, se debe evitar la separación del agonista opioide del antagonista opioide mediante el empleo de los métodos de extracción habitualmente usados por toxicómanos, es decir, la llamada “química de cocina” (o casera).

45 La solicitud de patente internacional WO 03/084504 describe preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, de utilidad en el tratamiento del dolor, que comprenden oxicodona y naloxona, en las que la oxicodona no se extrae fácilmente de la mezcla con naloxona, reduciendo de esta forma las posibilidades de abuso.

Objetos y resumen de la invención

La presente invención se dirige a la prevención de la separación del agonista opioide del antagonista opioide a partir de formas de dosificación que comprenden el agonista opioide y el antagonista opioide, por métodos simples de extracción como los usados habitualmente por los toxicómanos.

50 Debido al carácter ilegal de estas actividades, los métodos de abuso de productos farmacéuticos no están estandarizados. Las técnicas experimentales utilizadas han sido diseñadas para simular los métodos de abuso conocidos en general.

El modo más rudimentario para lograr la disponibilidad del ingrediente activo consiste en triturar la forma de dosificación hasta obtener un polvo fino. Métodos favoritos para manipular formas de dosificación orales que contienen opioides son el uso indebido por vía intravenosa y la extracción simple en una sola etapa.

5 Un objeto de la invención es evitar la separación del agonista opioide, hidrocloreuro de oxicodona, del antagonista opioide, hidrocloreuro de naloxona, a partir de una forma de dosificación que comprende el agonista opioide y el antagonista opioide, en un grado suficiente para que su abuso carezca de atractivo.

Un objeto de la invención es impedir la extracción selectiva del agonista opioide desde la forma de dosificación que comprende hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona.

10 La presente invención se dirige al uso de una cantidad de hidrocloreuro de naloxona en una cantidad suficiente al menos para antagonizar de manera sustancial una cantidad terapéutica de hidrocloreuro de oxicodona cuando ambos - el agonista opioide y el antagonista opioide - se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una matriz homogénea de liberación controlada, que comprende un material hidrófobo e incluye al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionado de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y
15 dicha cantidad terapéutica del agonista opioide y dicha cantidad suficiente del antagonista opioide en una proporción cuantitativa de 2:1.

La diferencia observada entre las cantidades relativas de agonista opioide y antagonista opioide extraídas por un ensayo de extracción, basadas en las cantidades totales presentes antes de la extracción en la forma de dosificación extraída, es útil para describir la capacidad de separación por extracción del agonista opioide del antagonista opioide.
20 La diferencia (Δ puntos % de las cantidades relativas extraídas) debe ser suficientemente pequeña para impedir la euforia que espera normalmente el toxicómano del uso del extracto por vía intravenosa, o no debe haber ninguna diferencia, o la cantidad relativa de antagonista extraído debe ser mayor que la cantidad relativa del agonista extraído.

Según una forma de realización, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que sea al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos - el agonista opioide y el antagonista opioide - se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que incluye un material hidrófobo y que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso,
30 seleccionado de alcoholes o ácidos grasos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, para impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa que comprende los pasos de a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando una trituradora de píldoras o un mortero de comprimidos, o utilizando dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo en al menos 4 ocasiones empleando las cucharas, b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara, empleando 2 ml de agua potable hirviendo como agente de extracción, y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante el periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y c) filtrar la solución usando algodón, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 20 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.
40

Según otra forma de realización, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos - el agonista opioide y el antagonista opioide - se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada, la cual incluye un material hidrófobo que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso,
50 seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, destinada a impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, por un procedimiento de extracción de una sola etapa que abarca los pasos de triturar la formulación de una forma de dosificación, utilizando un triturador de píldoras o un mortero de comprimidos, o empleando dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo en al menos 4 ocasiones usando las cucharas, se extrae la citada formulación triturada en una cuchara usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante el periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y filtrando la solución con el uso de algodón, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de
60 15 puntos % menor que la cantidad porcentual de peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de

oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

Según una forma de realización adicional, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada, la cual incluye un material hidrófobo que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, destinada a impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, por un procedimiento de extracción de una sola etapa que abarca los pasos de triturar la formulación de 10 unidades de formas de dosificación usando un triturador de píldoras, extraer dichas formulaciones trituradas en un vial de vidrio empleando 100 ml de un disolvente de extracción seleccionado del grupo consistente en agua desionizada, ácido clorhídrico (2N), ácido acético (2N), solución de hidróxido sódico (0,1N, 0,5N, 1N o 2N), o etanol (al 40%), y agitar durante al menos 15 minutos al menos a temperatura ambiente, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 10 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

Según una forma de realización adicional, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada, la cual incluye un material hidrófobo que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, destinada a impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, por un procedimiento de extracción de una sola etapa que abarca los pasos de: calentar agua desionizada a 70°C, agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar durante 15 minutos, separar el extracto, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total del agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

La expresión “suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa” significa que dicha administración intravenosa combinada no provoca euforia en un toxicómano medio.

La expresión “formulación de matriz de liberación controlada” hace referencia a la composición que incluye los materiales de liberación controlada y el opioide.

La expresión “formulación de matriz de liberación controlada sustancialmente homogénea”, como se usa en este documento, hace referencia a una formulación de matriz en la que los compuestos de la formulación que forman la matriz, que comprenden el agonista opioide y el antagonista opioide, forman una mezcla uniforme de sustancias.

La expresión “forma de dosificación de liberación controlada” se refiere a la forma de administración que comprende la “formulación de matriz de liberación controlada”. La forma de dosificación puede estar en forma de dicha formulación comprimida en un comprimido que, opcionalmente, comprende adyuvantes adicionales, o en forma de una cápsula que comprende dicha formulación en forma de múltiples partículas que, opcionalmente, comprende adyuvantes adicionales.

Los opioides utilizados de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o múltiples centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros u otras formas estereoisómeras. La presente invención también pretende incluir el uso de todas las formas posibles, así como de sus formas racémicas y resueltas, y sus mezclas. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende incluir los isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, se pretende que la presente invención abarque todos los tautómeros.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1 a 11 muestran los resultados de los ensayos de extracción de los Ejemplos 1 y 2.

Descripción detallada de la invención

Según una forma de realización, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide, cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que incluye un material hidrófobo, que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, para impedir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de píldoras o un mortero de comprimidos, o usando dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara, usando 2 ml de agua potable hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante un periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y
- c) filtrar la solución con el uso de algodón,

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 20 puntos %, preferentemente más de 15 puntos % y más preferentemente, más de 12 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

En un aspecto adicional, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide, cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que incluye un material hidrófobo, que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, para impedir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de píldoras o un mortero de comprimidos, o usando dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer dicha formulación triturada en una cuchara, usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante un periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y
- c) filtrar la solución con el uso de algodón,

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos %, preferentemente más de 10 puntos % y más preferentemente, más de 7 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

En un aspecto adicional, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide, cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que incluye un material hidrófobo, que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, para impedir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada

que comprende el agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de 10 formas de dosificación usando un triturador de píldoras
- b) extraer dicha formulación triturada en un vial de vidrio usando 100 ml de un disolvente de extracción seleccionado del grupo consistente en agua desionizada, ácido clorhídrico (2N), ácido acético (2N), solución de hidróxido sódico (0,1N, 0,5N, 1N o 2N) y etanol (al 40%), y agitar durante al menos 15 minutos a por lo menos temperatura ambiente,

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 10 puntos %, preferentemente más de 5 puntos % y más preferentemente, más de 3 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1. Preferentemente, se impide la formación del citado extracto, incluso cuando la agitación se lleva a cabo durante 120 minutos. Preferentemente, se impide también la formación del citado extracto cuando se utiliza agua desionizada como disolvente de extracción y, durante la extracción, el agua desionizada se calienta a 50°C, preferentemente a 75°C y, de forma especialmente preferida a 100°C durante 5 minutos.

En un aspecto diferente, la invención se dirige al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide, cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que incluye un material hidrófobo, que comprende al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, seleccionados de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide, para impedir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa que comprende los pasos de:

- a) calentar agua desionizada a 70°C
- b) agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar durante 15 minutos, y
- c) separar el extracto

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos %, preferentemente más de 10 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

Según la invención, el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, utilizados en una proporción cuantitativa de 2:1.

Según la invención, la forma de dosificación comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que comprende un material hidrófobo, que incluye al menos un polímero hidrófobo, y al menos un alcohol graso o un ácido graso, y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y la citada cantidad suficiente de un antagonista opioide.

El material hidrófobo es etilcelulosa. Preferentemente, la cantidad de etilcelulosa es menor que 20% (en peso), preferentemente menor que 15% (en peso) y de forma muy especialmente preferida, menor que 10% (en peso) pero mayor que 5% (en peso) de la formulación de matriz de liberación controlada. La celulosa se puede utilizar en forma de partículas o dispersiones acuosas de celulosa.

En el caso de partículas de etilcelulosa, ésta tiene preferentemente una viscosidad dentro del intervalo de 3 a 110 cP medida en una solución al 5% a 25°C de un viscosímetro de Ubbelohde, con un disolvente compuesto por 80% de tolueno y 20% de alcohol. Preferentemente, la viscosidad se encuentra en el intervalo de 18 a 110 cP y, de forma muy especialmente preferida, en el intervalo de 41 a 49 cP. Dow Chemical Company comercializa una etilcelulosa apropiada bajo la marca Ethocet® Standard 45.

En el caso de dispersiones acuosas de etilcelulosa, se prefiere una dispersión de etilcelulosa 20 cP con sebacato dibutílico, hidróxido de amonio, ácido oleico y sílice anhidra coloidal, disponible en el comercio bajo la marca Surleane® E-7-7050.

Según la presente invención, el polímero hidrófobo se usa en combinación con al menos un segundo material de liberación controlada seleccionado de alcoholes alifáticos C₁₂ a C₃₆ y los correspondientes ácidos alifáticos, preferentemente alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetosteárico, y los correspondientes ácidos esteárico y palmítico y sus mezclas, en donde la cantidad de alcohol alifático o ácido alifático C₁₂ a C₃₆ es preferentemente de al menos 5%, más preferentemente al menos 10% (en peso), más preferentemente al menos 15% (en peso) y, de forma muy especialmente preferida, de 20% a 25% (en peso) de la formulación de matriz de liberación controlada.

La forma de dosificación puede comprender, además de etilcelulosa y el alcohol alifático o ácido alifático C₁₂ a C₃₆, cargas y sustancias/adyuvantes adicionales tales como agentes de granulación, lubricantes, tintes, agentes de flujo y plastificantes.

Como cargas se pueden usar lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celactosa, azúcares alcoholes tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles tales como hidrógeno fosfato de calcio y fosfato dicálcico o tricálcico.

Como adyuvante de granulación se puede utilizar povidona.

Como agentes de flujo o lubricantes se pueden usar preferentemente sílice altamente dispersa (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio.

Como lubricantes se pueden usar preferentemente estearato de magnesio y/o estearato de calcio. Asimismo, se pueden usar preferentemente grasas tales como aceite de ricino hidrogenado.

Según estas formas de realización, se prefiere de manera especial una formulación que comprende etilcelulosa, alcohol estearílico, estearato de magnesio como lubricante, lactosa como carga y povidona como adyuvante de granulación.

Según la invención, es especialmente conveniente la producción de la formulación de matriz homogénea de liberación controlada, o de sus etapas preliminares, por tecnología de extrusión.

En una forma de realización preferida, las formulaciones farmacéuticas o sus etapas preliminares se producen por extrusión de fusión con extrusoras co-rotativas o contra-rotativas que comprenden dos tornillos. Otra forma de realización preferida de este tipo es la producción mediante extrusión, con extrusoras que comprenden uno o múltiples tornillos. Estas extrusoras pueden incluir también elementos amasadores.

La extrusión es también un proceso de producción bien establecido en la tecnología farmacéutica, suficientemente conocido por el experto en la materia. El experto en la técnica sabe perfectamente que, durante el proceso de extrusión, se pueden variar diversos parámetros tales como la velocidad de alimentación, la velocidad de tornillo, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de extrusión (si están disponibles), el contenido de agua, etc. con el fin de obtener productos con las características deseadas.

Los parámetros anteriormente mencionados dependerán del tipo específico de extrusora utilizada. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento en las que funden los componentes de la formulación según la invención, puede estar comprendida entre 40 y 120°C, preferentemente entre 50 y 100°C, más preferentemente entre 50 y 90°C, todavía más preferentemente entre 50 y 70°C y, de manera especialmente preferida, entre 50 y 65°C, sobre todo si se utilizan extrusoras contra-rotativas de doble tornillo (tal como el modelo Leistritz Micro 18 GGL). El experto en la técnica es consciente de que no es necesario calentar cada una de las zonas de calentamiento. En especial detrás de la zona de alimentación, donde se mezclan los componentes, puede ser necesario aplicar una refrigeración a aproximadamente 25°C. La velocidad del tornillo puede variar entre 100 hasta 500 revoluciones por minuto (rpm), preferentemente entre 100 y 250 rpm, más preferentemente entre 100 y 200 rpm y, de manera muy especialmente preferida, puede ser de 150 rpm, en particular si se utilizan extrusoras contra-rotativas de doble tornillo (tal como el modelo Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la boquilla se pueden seleccionar según lo requerido. El diámetro de boquilla de las extrusoras habitualmente usadas es de 1 a 10 mm, preferentemente de entre 2 a 8 mm y, de forma muy especialmente preferida, de entre 3 y 5 mm. La proporción de longitud con respecto al diámetro del tornillo de las extrusoras que se puede utilizar para la producción de los preparados según la invención es típicamente de alrededor de 40:1.

Por lo general, las temperaturas de las zonas de calentamiento se deben seleccionar de manera que no se generen temperaturas que puedan degradar los compuestos farmacéuticamente activos. La velocidad de alimentación y la velocidad del tornillo se seleccionarán de manera tal que los compuestos farmacéuticamente activos producidos por la extrusión sean liberados de manera sostenida, independiente e invariable. Por ejemplo, si se aumenta la velocidad de alimentación, podrá ser necesario incrementar de forma correspondiente la velocidad de tornillo para garantizar la conservación del efecto retardado.

El experto en la técnica sabe que todos los parámetros mencionados anteriormente dependen de las condiciones específicas de producción (tipo de extrusora, geometría del tornillo, número de componentes, etc.), y que puede ser preciso adaptarlos de modo que las preparaciones producidas por extrusión proporcionen la liberación requerida.

Preferentemente, el alcohol alifático o ácido alifático C₁₂ a C₃₆ funden y la etilcelulosa se puede disolver en dichos alcohol alifático o ácido alifático C₁₂ a C₃₆ durante el proceso de extrusión por fusión para potenciar la homogeneidad.

5 Según una forma de realización preferida de la invención, la etilcelulosa se utiliza en una cantidad menor que 10% (en peso) pero mayor que 5% (en peso) de la formulación de matriz, y el alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ es alcohol estearílico, usado en una cantidad de entre 20% y 25% (en peso), el agonista opioide es hidrocloruro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloruro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1, y la formulación de matriz de liberación controlada se prepara por un proceso de extrusión por fusión.

10 Según la invención, la formulación de matriz de liberación controlada resultante se puede usar en forma de múltiples partículas, o la formulación se puede usar para formar un comprimido. La forma multiparticulada o el comprimido pueden estar recubiertos con película. El recubrimiento de película puede proporcionar una liberación controlada adicional. En formas de realización preferidas, el recubrimiento de película no ofrece una liberación controlada adicional.

15 La invención se describe por medio de un contenido de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona en una proporción cuantitativa de 2:1, concretamente 10 mg/5 mg y 40 mg/20 mg.

Preparación de formas de dosificación de Oxicodona/Naloxona que comprenden 10 mg/5 mg y 40 mg/20 mg de hidrocloruro de oxicodona e hidrocloruro de naloxona, respectivamente.

Ejemplo 1

20 Forma de dosificación de Oxicodona/Naloxona que comprende 10 mg de hidrocloruro de oxicodona y 5 mg de hidrocloruro de naloxona.

Componente	Peso [mg/comprimido]
Hidrocloruro de oxicodona ¹⁾	10,50
correspondiente a	
Hidrocloruro de oxicodona anhidro	10,00
Componente	Peso [mg/comprimido]
Hidrocloruro de naloxona dihidrato	5,45
correspondiente a	
Hidrocloruro de naloxona anhidro	5,00
Povidona K30	5,00
Etilcelulosa 45 cP	10,00
Alcohol estearílico	25,00
Lactosa monohidrato	64,25
Talco	2,50
Estearato de magnesio	1,25
Recubrimiento con película Opadry II HP blanco 85F18422 ^o	3,72

¹⁾ Calculado en base al contenido de humedad esperado

^o Composición cuantitativa: ver Tabla 1

Ejemplo 2

Forma de dosificación de Oxycodona/Naloxona que comprende 40 mg de hidrocloreto de oxycodona y 20 mg de hidrocloreto de naloxona.

Componente	Peso [mg/comprimido]
Hidrocloreto de oxycodona ¹⁾ correspondiente a Hidrocloreto de oxycodona anhidro	42,00 40,00
Hidrocloreto de naloxona dihidrato correspondiente a Hidrocloreto de naloxona anhidro	21,80 20,00
Componente	Peso [mg/comprimido]
Povidona K30	14,50
Etilcelulosa 45 cP	24,00
Alcohol estearílico	59,00
Lactosa monohidrato	109,00
Talco	5,00
Estearato de magnesio	2,5
Recubrimiento con película Opadry II HP blanco 85F18422 ^o	8,33

¹⁾ Calculado en base al contenido de humedad esperado

5 ^o Composición cuantitativa: ver Tabla 1

Tabla 1: Composición cuantitativa del recubrimiento de película

Opadry II HP	Blanco 85F18422	Rosa 85F24151	Amarillo 85F32109	Referencia al Estándar
Alcohol polivinílico parc. hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur.*
Dióxido de titanio (E171)	+	+	+	Ph. Eur.*
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur.*
Talco	+	+	+	Ph. Eur.*
Óxido de hierro rojo (E172)		+		NF*/Direct. CE
Óxido de hierro amarillo (E172)			+	NF*/Direct. CE
				*Edición actual

Las formas de dosificación descritas anteriormente se prepararon por extrusión por fusión.

10 El hidrocloreto de oxycodona y el hidrocloreto de naloxona se mezclan con povidona, etilcelulosa, alcohol estearílico y lactosa, la mezcla se hace pasar por el troquel para eliminar los aglomerados y se continúa mezclando. La mezcla se extruye por fusión usando una extrusora de doble tornillo calentada, para formar filamentos que son triturados para formar gránulos. Los gránulos se mezclan con talco y estearato de magnesio, se comprimen en comprimidos con forma de cápsula que, a continuación, se recubren con película.

Ensayos de manipulación**Materiales usados**

- | | | |
|----|----------------------------------|--|
| | Jeringuillas de 2 ml | Agujas de inyección |
| | DB Plastipak® | (0,90 x 40 mm) |
| 5 | Lote 0502018 | 100 Sterican®
Lote 98K2982510
B/Braun Melsungen / Alemania |
| | Algodón | |
| | Lohmann Rauscher | |
| 10 | Lote 1055314 | |
| | Rengsdorf, Alemania | |
| | Triturador de píldoras ACU-MED | Triturador de píldoras EZ-SWALLOW® |
| | Health Enterprises, Inc. | American Medical Industries |
| | North Attleboro, MA 02760 EE.UU. | Dell Papids, EE.UU. |
| 15 | Mortero para comprimidos | |
| | Medi-Globe® Vertriebs GmbH | |
| | Eppstein, Alemania | |

Ensayos de extracción:

- 20 **1) (Intravenosa)** Los métodos para evaluar la técnica intravenosa comprendieron triturar un comprimido del Ejemplo 1 o 2, seguido de la extracción en una pequeña cantidad de agua. La solución resultante se retiró seguidamente con una jeringuilla para insulina. La trituración del comprimido se realizó usando diversos trituradores de píldoras y cucharas de mesa de acero inoxidable.
- 25 Mediante el uso de un procedimiento de extracción por calor, los opioides se extraen del material triturado. El procedimiento requirió 2 ml de agua, potable o desionizada (agua D), un encendedor de cigarrillos para calentar la solución en la cuchara, algodón para filtrar la solución, y jeringuillas de insulina para transferir el filtrado al matraz para el análisis. Cada experimento se repitió tres veces.
- 30 Las cantidades de oxycodona y naloxona extraídas del material se evaluaron empleando un método HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó sobre la base de las cantidades totales de oxycodona y naloxona en el comprimido, que se determinaron al iniciar los ensayos.
- 35 **2) (extracción simple)** Para simular la manipulación del producto por extracción simple, se trituró la forma de dosificación (10 comprimidos de los Ejemplos 1 o 2/experimento) con un triturador de píldoras, se combinó con 100 ml de un disolvente de extracción (agua D, medios ácidos, básicos y de etanol al 40%), se calentó hasta una temperatura determinada, se agitó durante 15 minutos y 120 minutos y se analizó la extractabilidad. Cada experimento se repitió tres veces.
- 40 Las cantidades de oxycodona y naloxona extraídas del material se evaluaron empleando un método HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó sobre la base de las cantidades totales de oxycodona y naloxona en el comprimido, que se determinaron al iniciar los ensayos.
- 45 **3) (ensayo adicional)** Para simular el efecto de ingerir por deglución la forma de dosificación intacta con una bebida no alcohólica caliente, se calentó agua desionizada (agua D) a 70°C, se agregó el comprimido intacto de los Ejemplos 1 o 2 y se agitó durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución turbia se transfirió a un matraz y se midió su pH. Cada experimento se repitió 3 veces.
- Las cantidades de oxycodona y naloxona extraídas del material (solución turbia) se evaluaron empleando un método HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó sobre la base de las cantidades totales de oxycodona y naloxona en el comprimido, que se determinaron al iniciar los ensayos.

En la Tabla 2 siguiente se resumen los detalles de los procedimientos experimentales.

Tabla 2.

Técnica de manipulación	Equipo requerido	Conocimientos necesarios	Tratamiento de la forma de dosificación	Tiempo de extracción	Disolvente(s) de extracción	Temperatura de extracción (°C)
1) <u>Intravenosa</u>	Cucharas Triturador de píldoras Jeringuilla Encendedor, Algodón	Básicos	Trituración	Tiempo necesario para hervir	Agua	100(ebullición)
2) <u>Extracción simple</u>	Triturador de píldoras Vial de vidrio para agitar Baño de agua Termómetro	Ligeramente más avanzados	Trituración	15 minutos, 2 horas	Agua, etanol al 40%, HCl 2N CH ₃ COOH 2N NaOH 0,1N, 0,5N, 1N, 2N	TA, 50, 75, 100 TA TA TA TA
3) <u>Ensayo adicional</u>	Vial de vidrio, Baño de agua, Termómetro	Básicos	Intacto	15 minutos	Agua	70

Los resultados de los ensayos son los siguientes:

Resultados experimentales de “intravenosa” usando el Ejemplo 1

Método de trituración	Agua	% recuperación Oxidona	% recuperación Naloxona	Δ puntos %
Triturador de píldoras ACU-MED	Agua potable	67	56	11
Mortero de comprimidos	Agua potable	69	58	11
Triturador de píldoras EZ-SWALLOW	Agua potable	68	58	10
Triturador de píldoras ACU-MED	Agua D	78	72	6
Mortero de comprimidos	Agua D	72	67	5
Triturador de píldoras EZ-SWALLOW	Agua D	69	64	5
Dos cucharas (<i>triturado 4 veces</i>)	Agua potable	75	63	12
Dos cucharas (<i>triturado 8 veces</i>)	Agua potable	72	60	12
Dos cucharas (<i>triturado 4 veces</i>)	Agua D	80	74	6
Dos cucharas (<i>triturado 8 veces</i>)	Agua D	82	75	7

5 * Promedio de tres ensayos

Resultados experimentales de “intravenosa” usando el Ejemplo 2

Método de trituración	Agua	% recuperación Oxidona	% recuperación Naloxona	Δ puntos %
Triturador de píldoras ACU-MED	Agua potable	73	66	7
Mortero de comprimidos	Agua potable	67	61	6

Método de trituración	Agua	% recuperación Oxidona	% recuperación Naloxona	Δ puntos %
Triturador de píldoras EZ-SWALLOW	Agua potable	66	59	7
Triturador de píldoras ACU-MED	Agua D	76	72	4
Mortero de comprimidos	Agua D	68	65	3
Triturador de píldoras EZ-SWALLOW	Agua D	70	67	3
Dos cucharas (triturado 4 veces)	Agua potable	77	69	8
Dos cucharas (triturado 8 veces)	Agua potable	74	66	8
Dos cucharas (triturado 4 veces)	Agua D	76	69	7
Dos cucharas (triturado 8 veces)	Agua D	79	76	3

* Promedio de tres ensayos

Los resultados se presentan también en las Figuras 3 y 4.

Resultados experimentales de “extracción simple” usando el Ejemplo 1

Disolvente	Temperatura/Tiempo	Tiempo de Agitación	pH (solución experimental)	% recuperación Oxidona*	% recuperación Naloxona*	Δ puntos %
Agua D	TA	15 min	6,9	68	69	1
Agua D	TA	120 min	6,9	98	99	1
Agua D	50°C/5 min	15 min	7,0	84	84	0
Agua D	50°C/5 min	120 min	7,0	99	100	1
Agua D	75°C/5 min	15 min	7,2	98	97	1
Agua D	75°C/5 min	120 min	7,0	98	98	0
Agua D	100°C/5 min	15 min	7,2	98	95	3
Disolvente	Temperatura/Tiempo	Tiempo de Agitación	pH (solución experimental)	% recuperación Oxidona*	% recuperación Naloxona*	Δ puntos %
Agua D	100°C/5 min	120 min	7,2	99	96	3
HCl 2N	TA	15 min	no mensurable	75	75	0
HCl 2N	TA	120 min	no mensurable	98	100	2
Etanol 40%	TA	15 min	6,6	58	58	0
Etanol 40%	TA	120 min	6,6	100	99	1
CH ₃ COOH 2N	TA	15 min	2,1	78	79	1
CH ₃ COOH 2N	TA	120 min	2,1	100	102	2
NaOH 2N	TA	15 min	13,8	12	76	64
NaOH 2N	TA	120 min	13,8	12	77	65
NaOH 1N	TA	15 min	13,7	9	52	53
NaOH 1N	TA	120 min	13,7	12	68	56
NaOH 0,5N	TA	15 min	13,5	8	51	43
NaOH 0,5N	TA	120 min	13,5	12	71	59
NaOH 0,1N	TA	15 min	13,0	15	43	28
NaOH 0,1N	TA	120 min	12,9	20	67	47

*promedio de 3 ensayos

Los resultados se presentan también en las Figuras 5 a 7.

Resultados experimentales de “extracción simple” usando el Ejemplo 2

Disolvente	Temperatura /Tiempo	Tiempo de Agitación	pH (solución experimental)	% recuperación Oxycodona*	% recuperación Naloxona*	Δ puntos %
Agua D	TA	15 min	6,7	82	83	1
Agua D	TA	120 min	6,7	96	96	0
Agua D	50°C/5 min	15 min	6,7	90	90	0
Agua D	50°C/5 min	120 min	6,6	98	98	0
Agua D	75°C/5 min	15 min	6,9	97	95	2
Agua D	75°C/5 min	120 min	6,9	99	97	2
Agua D	100°C/5 min	15 min	7,0	98	95	3
Agua D	100°C/5 min	120 min	7,1	98	95	3
HCl 2N	TA	15 min	no mensurable	65	65	0
HCl 2N	TA	120 min	no mensurable	98	99	1
Etanol 40%	TA	15 min	6,6	79	80	1
Etanol 40%	TA	120 min	6,6	97	98	1
CH ₃ COOH 2N	TA	15 min	2,1	84	84	0
CH ₃ COOH 2N	TA	120 min	2,1	99	99	0
NaOH 2N	TA	15 min	13,8	4	53	49
NaOH 2N	TA	120 min	13,8	4	63	59
NaOH 1N	TA	15 min	13,7	6	60	54
NaOH 1N	TA	120 min	13,7	6	85	79
NaOH 0,5N	TA	15 min	13,4	6	54	48
NaOH 0,5N	TA	120 min	13,4	6	83	77
Disolvente	Temperatura/Tiempo	Tiempo de Agitación	pH (solución experimental)	% recuperación Oxycodona*	% recuperación Naloxona*	Δ puntos %
NaOH 0,1N	TA	15 min	12,8	9	46	87
NaOH 0,1N	TA	120 min	12,7	10	76	66

*promedio de 3 ensayos

Los resultados se presentan también en las Figuras 8 a 10.

5 Resultados experimentales de “ensayos adicionales”

Forma de dosificación intacta	pH (solución experimental)	% recuperación Oxycodona*	% recuperación Naloxona*	Δ puntos %
Ejemplo 1	6,8	99	90	9
Ejemplo 2	6,9	96	94	4

*Promedio de 3 ensayos

Los resultados se presentan también en la Figura 11.

5 Los resultados de todos los experimentos confirman que la manipulación típica que se observa en la calle, es decir, la separación de oxicodona de naloxona a partir de los comprimidos de oxicodona/naloxona no es posible. La diferencia en las cantidades relativas de oxicodona y naloxona extraídas por el ensayo, basada en las cantidades presentes en los comprimidos sometidos a extracción (Δ puntos %) es reducida en los casos en los que se extrae una cantidad relativa mayor de oxicodona.

No resulta posible separar los componentes oxicodona y naloxona entre sí por extracción simple y/o diferentes métodos de trituración.

10 El nivel de recuperación de ambas sustancias es comparable en todos los experimentos, excepto en la extracción simple en medio básico. En estos experimentos se puede observar que la concentración de oxicodona extraída es significativamente menor que la de naloxona. Después de filtrar, la masa remanente no se puede utilizar para ninguna actividad habitual de abuso. Contiene también la matriz del comprimido y la oxicodona está empapada en una sustancia fuertemente cáustica. Probablemente, no sería factible llevar a cabo un procedimiento de purificación "casero", porque dependería de la capacidad para realizar una extracción avanzada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que comprende
- un material hidrófobo que incluye
- al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y
- al menos un alcohol graso o un ácido graso seleccionado de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆,
- 10 y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide,
- para impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende un agonista opioide a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa, que comprende los pasos de:
- 15 a) triturar la formulación de una forma de dosificación, empleando un triturador de píldoras o un mortero de comprimidos, o dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo en al menos 4 ocasiones usando las cucharas,
- b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara, usando 2 ml de agua potable hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante el periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y
- c) filtrar la solución usando algodón,
- 20 en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 20 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxycodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una
- 25 proporción cuantitativa de 2:1.
2. Uso según la reivindicación 1 para impedir la formación de un extracto, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos %, preferentemente más de 12 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total
- 30 de agonista opioide en la forma de dosificación.
3. Uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que
- 35 comprende
- un material hidrófobo que incluye
- al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y
- al menos un alcohol graso o un ácido graso seleccionado de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆,
- y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide,
- 40 para impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende un agonista opioide a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa, que comprende los pasos de:
- a) triturar la formulación de una forma de dosificación, empleando un triturador de píldoras o un mortero de comprimidos, o dos cucharas, en donde la trituración se lleva a cabo en al menos 4 ocasiones usando las cucharas,
- 45 b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara, usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio de calentamiento durante el periodo de tiempo necesario para llevar el agua a ebullición, y
- c) filtrar la solución usando algodón,

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

4. Uso según la reivindicación 3 para impedir la formación de un extracto, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 10 puntos %, preferentemente más de 7 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

5. Uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que comprende

un material hidrófobo que incluye

al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y

al menos un alcohol graso o un ácido graso seleccionado de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆,

y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide,

para impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa, que comprende los pasos de:

a) triturar la formulación de 10 formas de dosificación, empleando un triturador de píldoras,

b) extraer dicha formulación triturada en un vial de vidrio, usando 10 ml de un disolvente de extracción seleccionado del grupo consistente en agua desionizada, ácido clorhídrico (2N), ácido acético (2N), solución de hidróxido sódico (0,1N, 0,5N, 1N, 2N) y etanol (al 40%), y agitar durante al menos 15 minutos al menos a temperatura ambiente,

en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 10 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreuro de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreuro de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

6. Uso según la reivindicación 5 para impedir la formulación de un extracto, en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 5 puntos % o más de 3 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total del agonista opioide en la forma de dosificación.

7. Uso según las reivindicaciones 5 o 6 para impedir la formación de un extracto, en donde la agitación se lleva a cabo durante 120 minutos.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para impedir la formación de un extracto, en donde se usa agua desionizada como disolvente de extracción, y durante la extracción el agua desionizada se calienta a 50°C, preferentemente a 75°C y, de manera muy especialmente preferida, a 100°C durante 5 minutos.

9. Uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que es al menos suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de un agonista opioide cuando ambos – el agonista opioide y el antagonista opioide – se administran simultáneamente por vía intravenosa como una forma de dosificación de liberación controlada, que comprende una formulación de matriz homogénea de liberación controlada que comprende

un material hidrófobo que incluye

al menos un polímero hidrófobo, en donde el polímero hidrófobo es etilcelulosa, y

al menos un alcohol graso o un ácido graso seleccionado de alcoholes o ácidos alifáticos C₁₂ a C₃₆,

y dicha cantidad terapéutica de un agonista opioide y dicha cantidad suficiente de un antagonista opioide,

para impedir la formación de un extracto de la citada formulación de matriz de liberación controlada que comprende un agonista opioide, a través de un procedimiento de extracción de una sola etapa, que comprende los pasos de:

- a) calentar agua desionizada a 70°C,
- 5 b) agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar durante 15 minutos,
- c) separar el extracto,

10 en donde el antagonista opioide se encuentra presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 15 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación, y en donde el agonista opioide es hidrocloreto de oxicodona y el antagonista opioide es hidrocloreto de naloxona, que se encuentran presentes en la forma de dosificación en una proporción cuantitativa de 2:1.

15 10. Uso según la reivindicación 9 para impedir la formación de un extracto, en donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad porcentual en peso, basada en la cantidad total del antagonista opioide en la forma de dosificación, que es más de 10 puntos % menor que la cantidad porcentual en peso del agonista opioide presente en el extracto, basada en la cantidad total del agonista opioide en la forma de dosificación.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación se prepara por una etapa de extrusión por fusión para formar una matriz homogénea.

20 12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de etilcelulosa es menor que 20% (en peso), preferentemente menor que 15% (en peso) y, de manera muy especialmente preferida, menor que 10% (en peso) pero mayor que 5% (en peso) de la formulación de matriz.

13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcohol graso o el ácido graso se seleccionan de alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, ácido esteárico, ácido palmítico y mezclas de los mismos.

25 14. Uso según la reivindicación 13, en donde la cantidad de alcohol o ácido alifático C₁₂ a C₃₆ es de al menos 5%, más preferentemente de al menos 10% (en peso), más preferentemente de al menos 15% (en peso) y, de manera muy especialmente preferida, de 20% a 25% (en peso) de la formulación de matriz.

30 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de etilcelulosa es menor que 10% (en peso) de la formulación de matriz, y comprende alcohol estearílico en una cantidad de entre 20% y 25% (en peso), y hidrocloreto de oxicodona e hidrocloreto de naloxona en una proporción cuantitativa de 2:1.

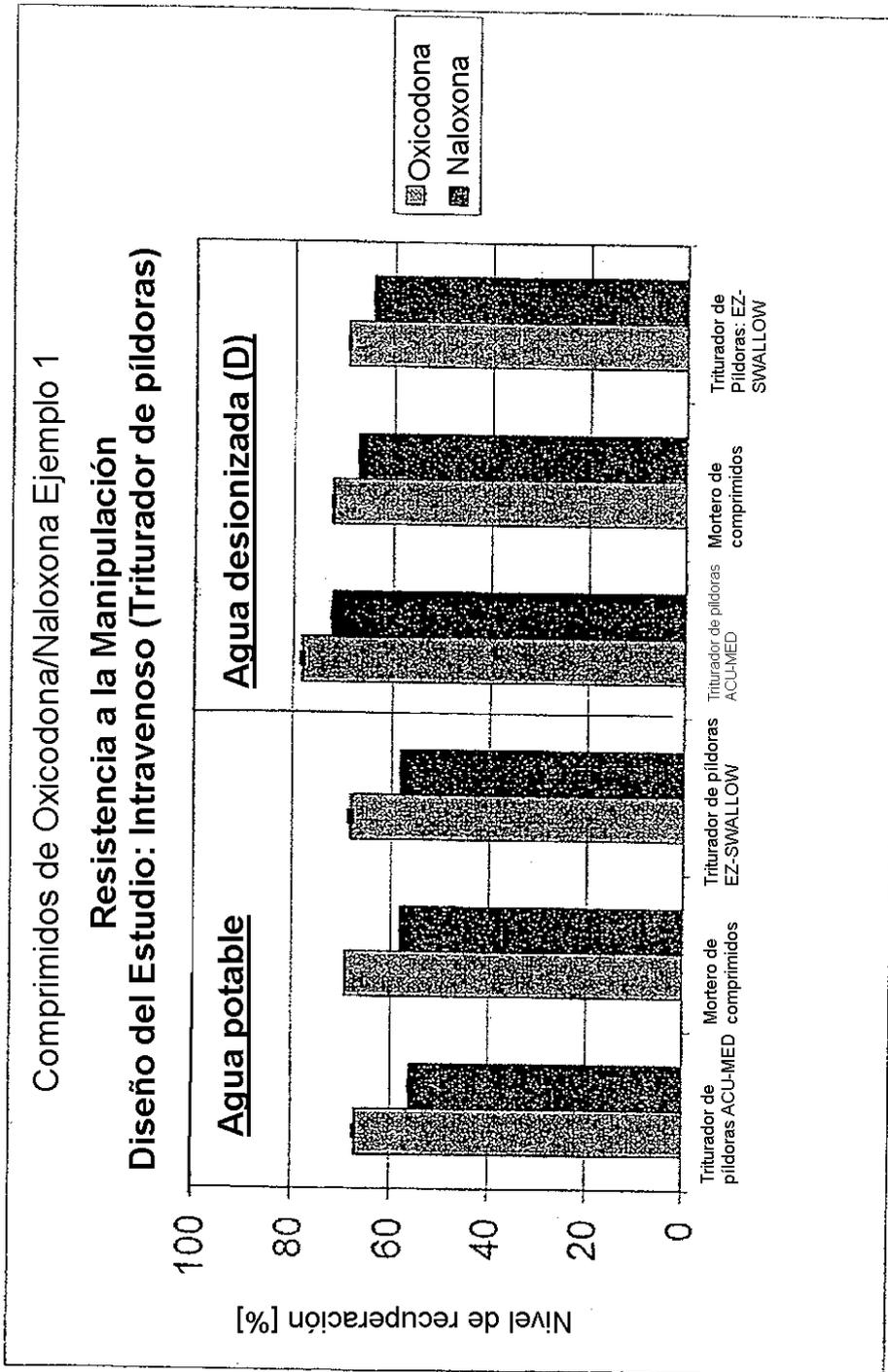


Fig. 1

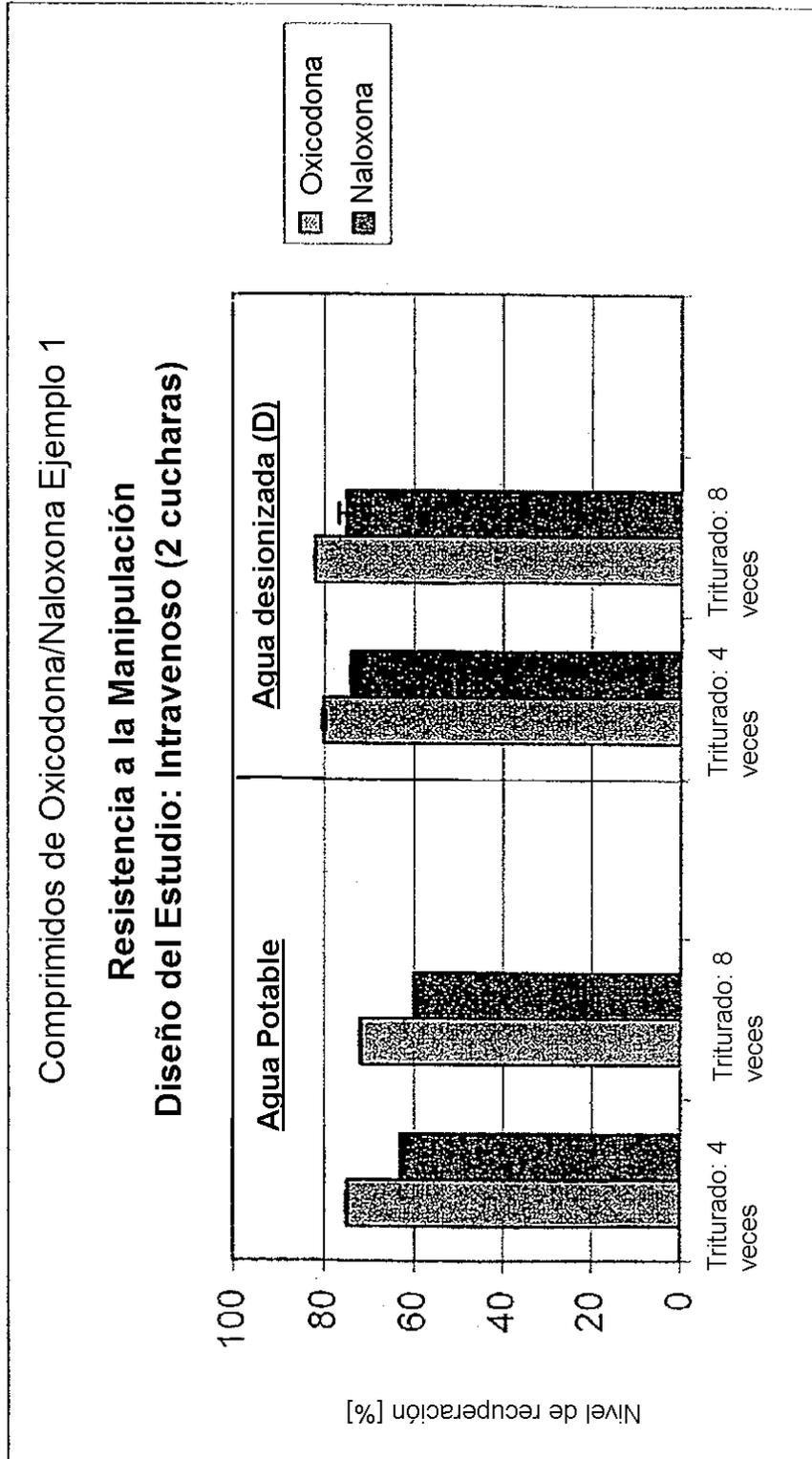


Fig. 2

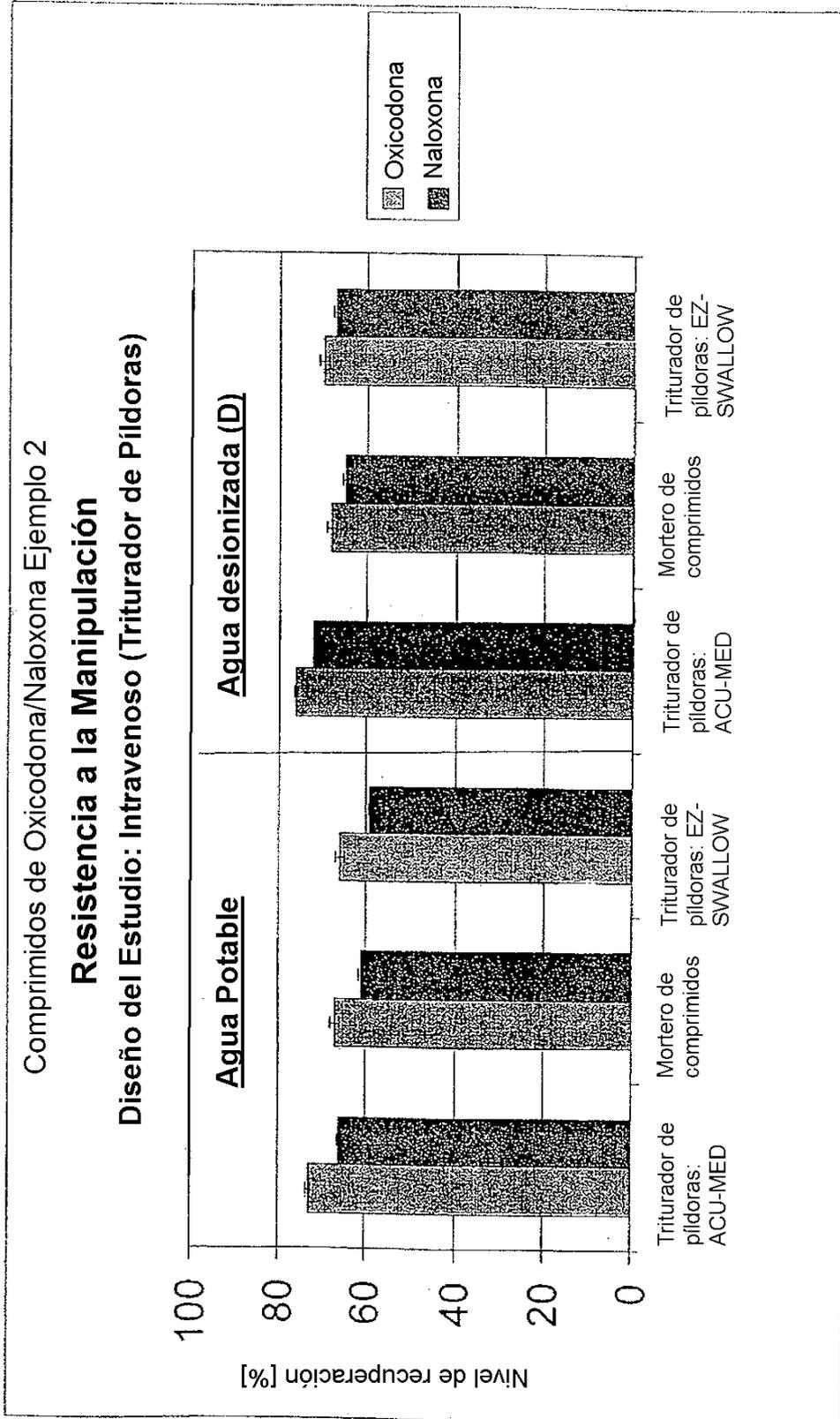


Fig. 3

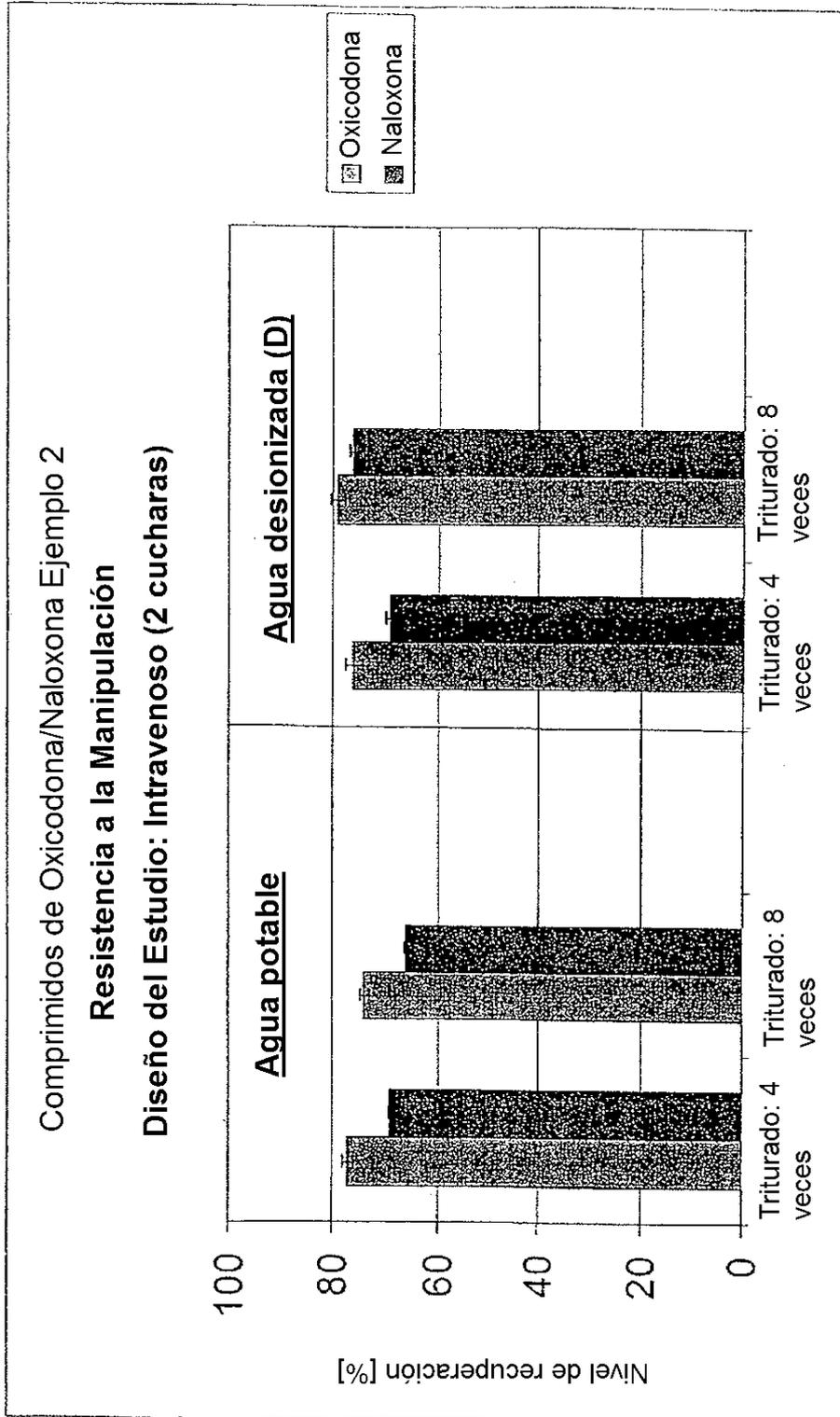


Fig. 4

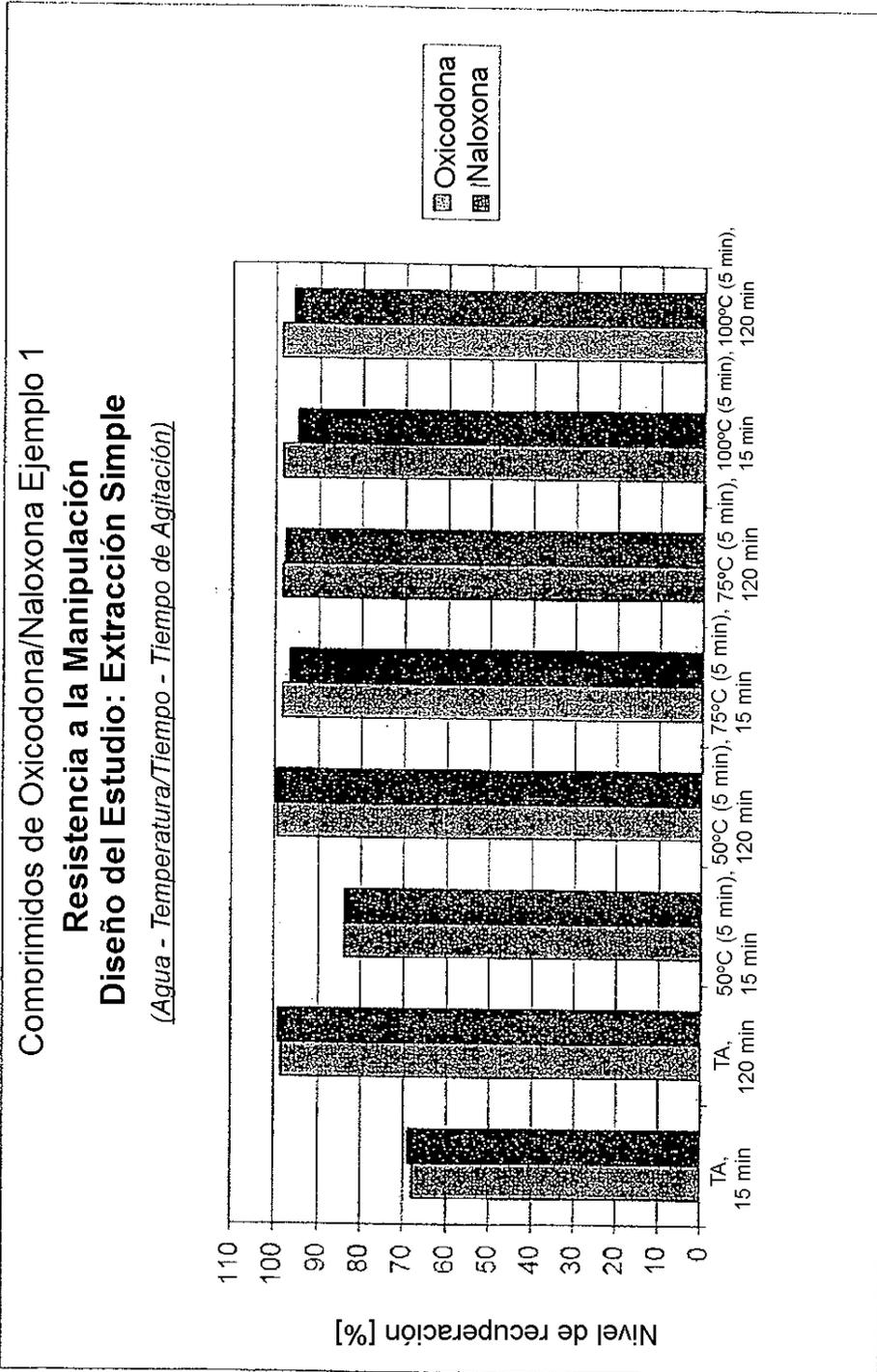


Fig. 5

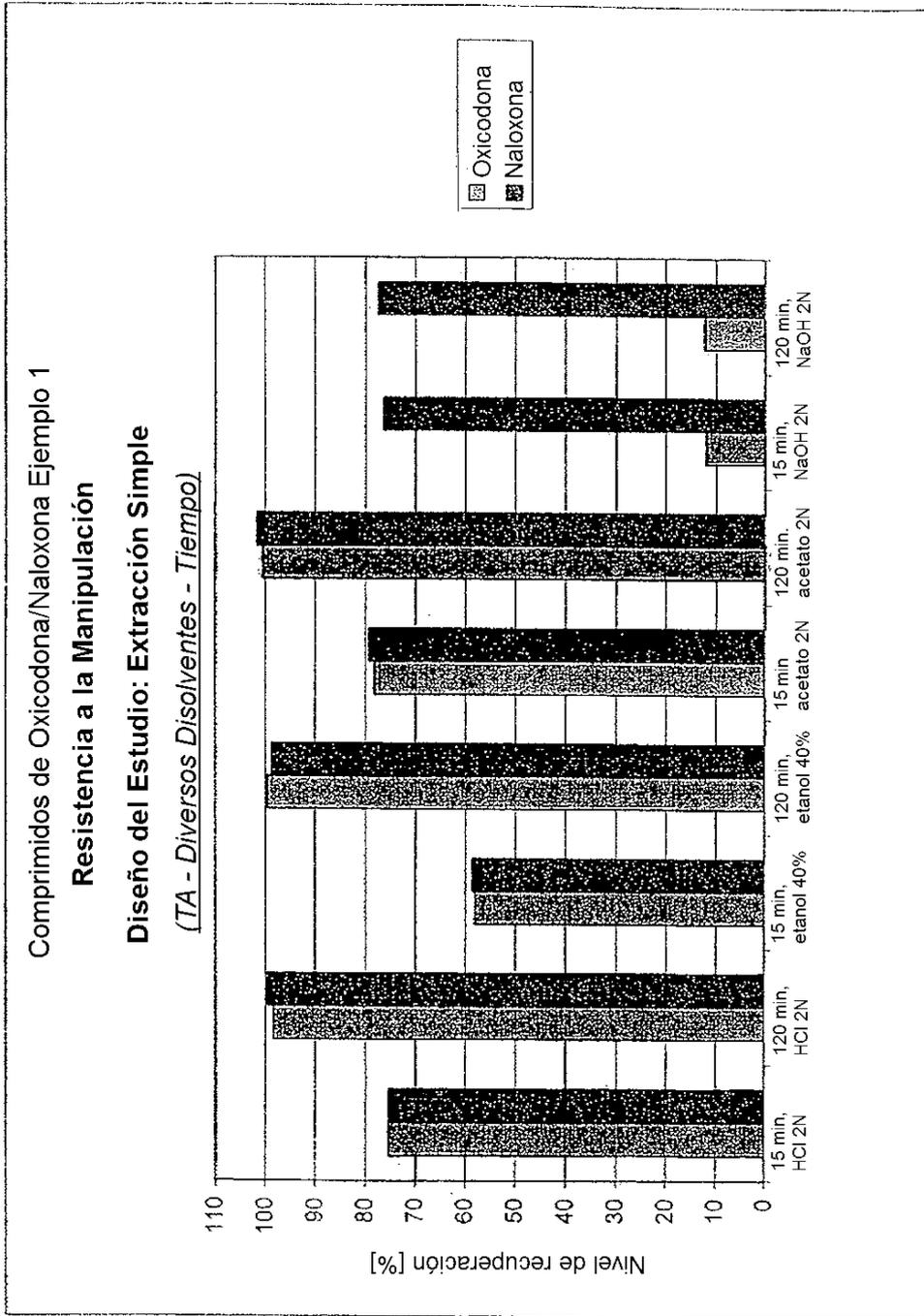


Fig. 6

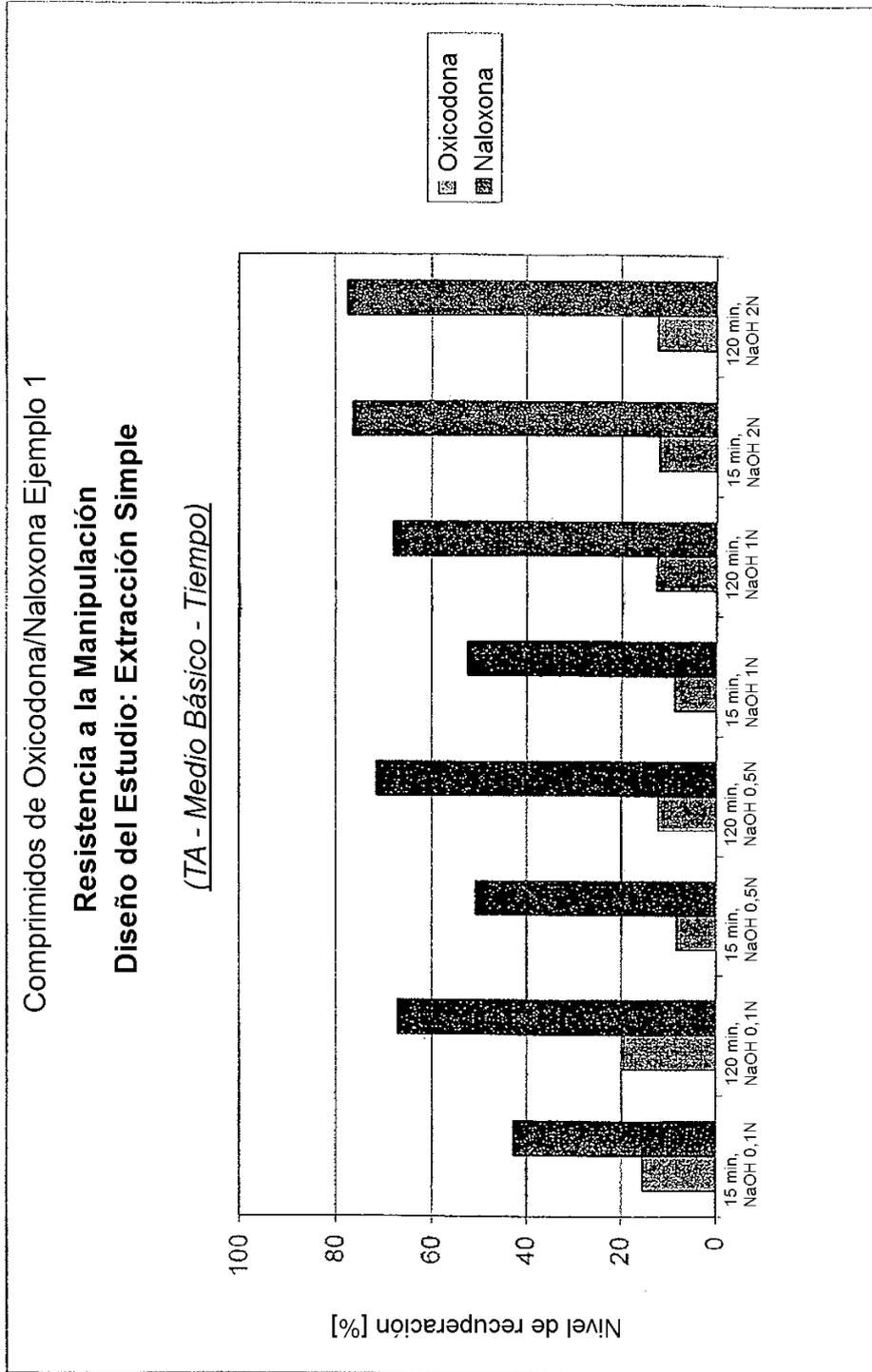


Fig. 7

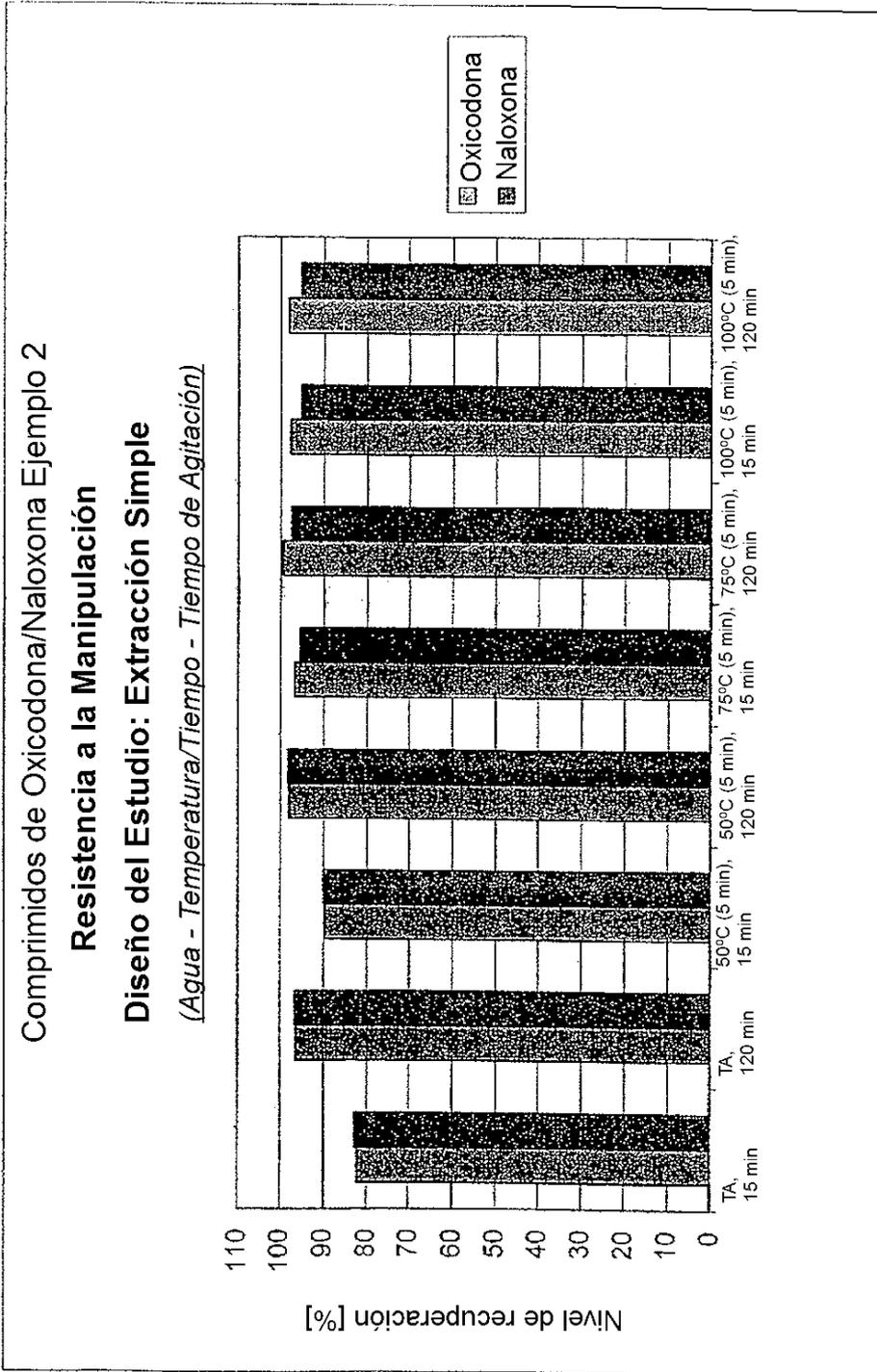


Fig. 8

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 2

Resistencia a la Manipulación
 Diseño del Estudio: Extracción Simple
 (TA - *Diversos Disolventes - Tiempo*)

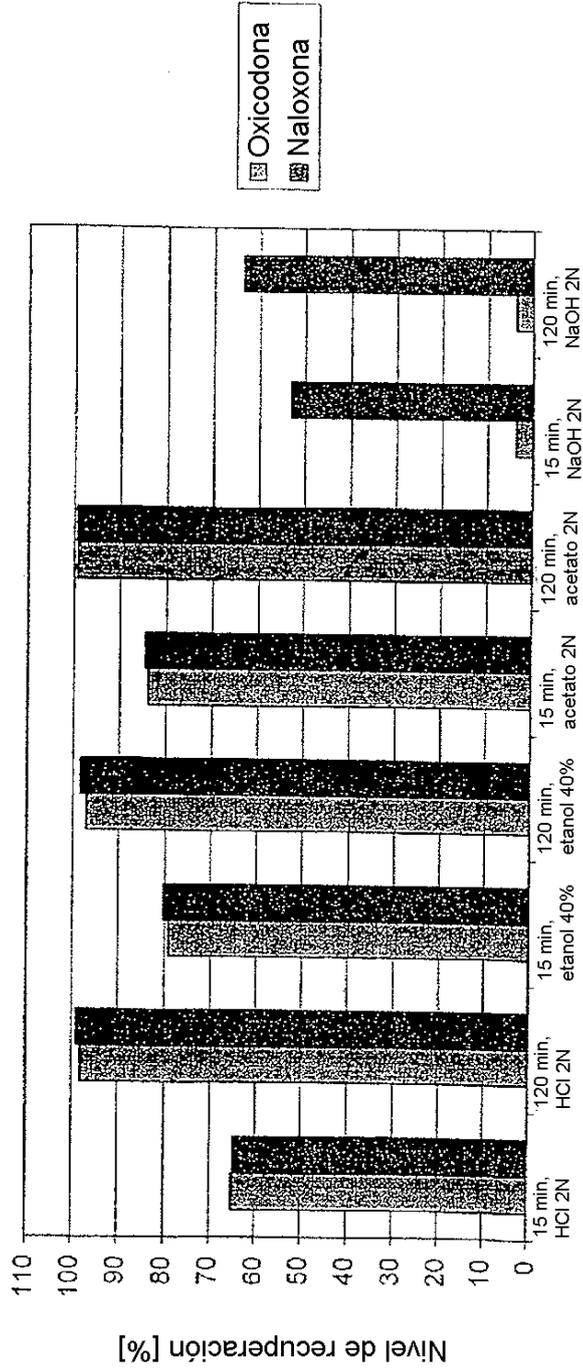


Fig. 9

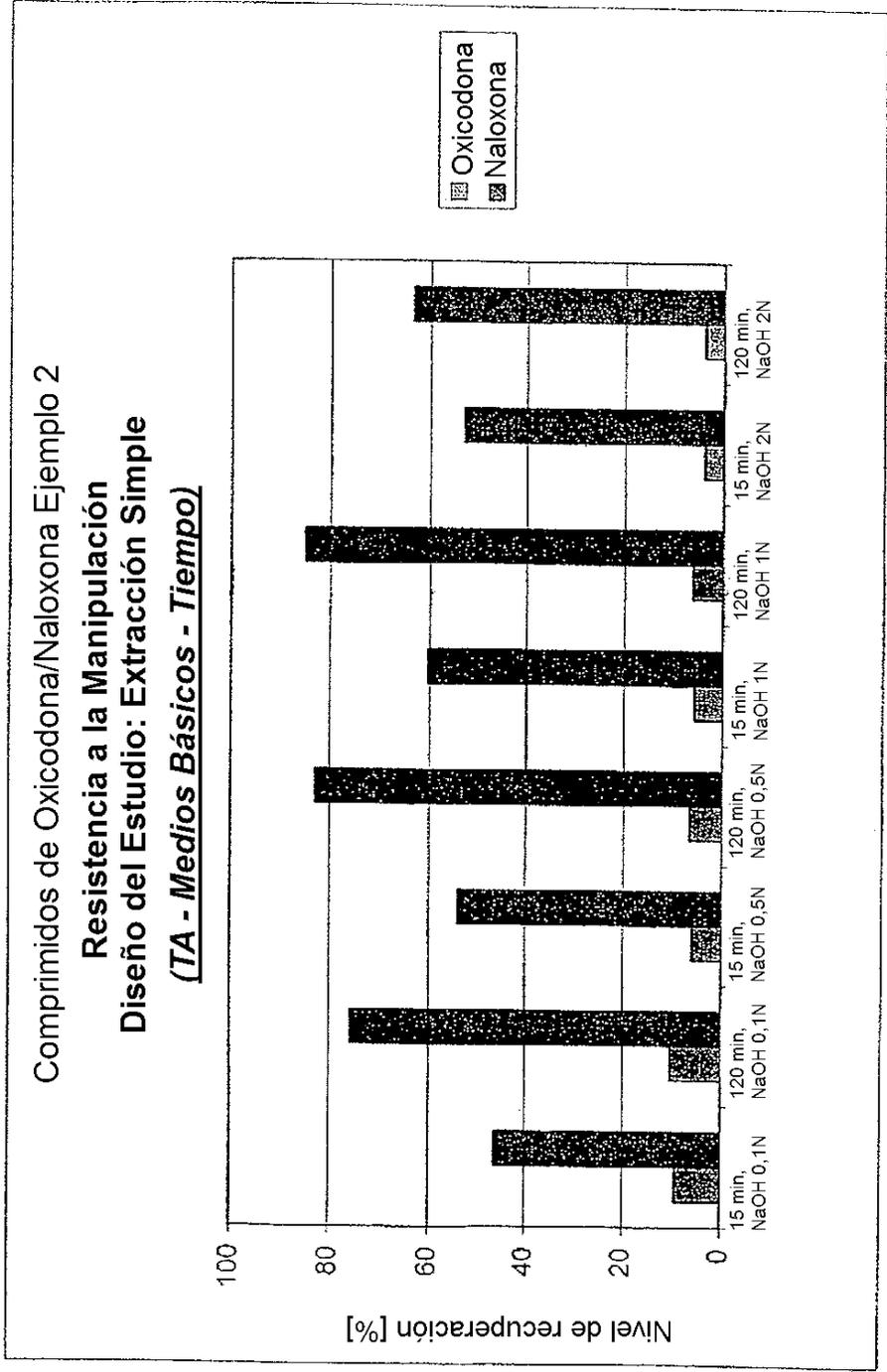


Fig. 10

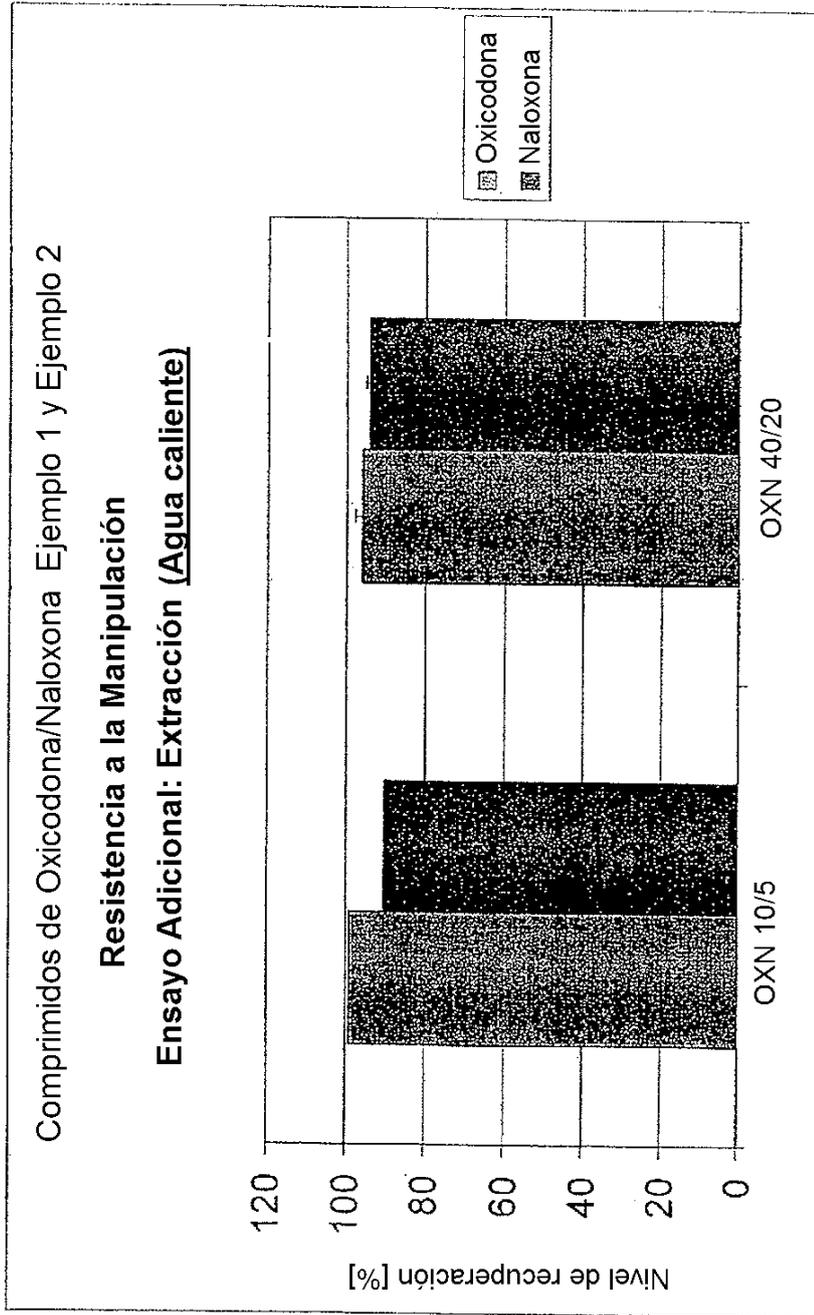


Fig. 11