

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 409**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.1998** **E 10179026 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013** **EP 2266564**

54 Título: **Forma farmacéutica para dosificación oral que comprende una combinación de un agonista opiáceo y un antagonista opiáceo**

30 Prioridad:

22.12.1997 US 68480 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.07.2013

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

KAIKO, ROBERT, F. y
COLUCCI, ROBERT, D.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 412 409 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 farmacéutica para dosificación oral que comprende una combinación de un agonista opiáceo y un antagonista opiáceo

- Los opiáceos, también conocidos como agonistas opiáceos, son un grupo de fármacos que exhiben propiedades similares al opio o a la morfina. Los opiáceos se utilizan principalmente como analgésicos de moderados a fuertes, pero tienen también muchos otros efectos farmacológicos, incluyendo la somnolencia, depresión respiratoria, cambios de ánimo y opacidad mental sin ocasionar pérdida de conciencia. Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando en lugares estereoespecíficos y de unión saturable en el cerebro y otros tejidos. Péptidos de tipo opiáceo endógenos están presentes particularmente en áreas del sistema nervioso central que se cree están relacionadas con la percepción del dolor; el movimiento, estado de ánimo y comportamiento y con las funciones de regulación neuroendocrinológica. El opio contiene más de veinte alcaloides diferentes. En este grupo se incluyen la morfina, codeína y papaverina.

- A mediados del siglo XIX, el uso de alcaloides puros como la morfina en lugar de preparaciones de opio bruto comenzó a difundirse en todo el mundo médico. El uso parenteral de la morfina tendía a producir una variedad más severa de uso compulsivo del fármaco. El problema de la adicción a los opiáceos estimuló una búsqueda de analgésicos potentes que estuvieran libres de potencial para producir adicción. Hacia 1967, los investigadores habían concluido que las complejas interacciones entre fármacos similares a la morfina, antagonistas, y lo que entonces se llamaba "mezcla de agonista-antagonista" podrían explicarse mejor postulando la existencia de más de un tipo de receptor de opiáceos y fármacos relacionados. Con el advenimiento de nuevas entidades totalmente sintéticas con acciones similares a la morfina, el término "opiáceos" generalmente se mantuvo como una denominación genérica para todas las sustancias exógenas que se unen estereoespecíficamente a cualquiera de varias subespecies de receptores de opiáceos y producen acciones agonistas.

- El potencial para el desarrollo de la tolerancia y dependencia física con repetido uso de los opiáceos es un rasgo característico de todos los fármacos opiáceos, y la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica (es decir, adicción) es una de las principales preocupaciones en el uso del tratamiento del dolor con opiáceos, incluso aunque la adicción iatrogénica sea rara. Otra preocupación importante asociada con el uso de los opiáceos es la desviación de estos fármacos del paciente con el dolor a otros (no pacientes) con fines recreativos, por ejemplo, a un adicto.

- El potencial total de abuso de un opiáceo no está establecido por ningún factor único. Por el contrario, hay una combinación de factores, entre ellos, la capacidad del fármaco para producir el tipo de dependencia física en la que la abstinencia del fármaco provoca una angustia suficiente para lograr un comportamiento de búsqueda del fármaco; la capacidad de suprimir los síntomas de abstinencia causados por la eliminación de otros agentes; el grado hasta el que induce una euforia similar a la producida por la morfina y otros opiáceos; los patrones de toxicidad que ocurren cuando el fármaco se dosifica por encima de su rango terapéutico normal; y las características físicas de los fármacos tales como la solubilidad en agua. Dichas características físicas pueden determinar si el fármaco puede ser abusado por la vía parenteral.

- En los Estados Unidos, el esfuerzo para controlar al usuario compulsivo de las drogas incluye esfuerzos para controlar la disponibilidad de las drogas por medio de la imposición de restricciones en el uso de los opiáceos en el tratamiento del dolor de los usuarios compulsivos de drogas. En la práctica, el médico se enfrenta a menudo con la opción de administrar analgésicos opiáceos potentes incluso a las personas que parecen predispuestas a desarrollar una dependencia psicológica, es decir, adicción, a esas drogas. Debido a este problema, se recomienda que no se administre a estos pacientes un opiáceo cuando otro medicamento sin potencial de abuso es suficiente; y además que no se debe permitir a estos pacientes que se administren estos fármacos a sí mismos por vía parenteral y que sólo se les debe dar un suministro de pocos días de cada vez.

- Se han identificado al menos tres patrones básicos de uso de opiáceo y de dependencia. El primero implica a individuos cuyo uso de fármacos comienza en el contexto de un tratamiento médico y que obtienen sus suministros iniciales a través de, por ejemplo, los médicos. Otro patrón comienza con el uso experimental o "recreativo" de los fármacos y progresa a un uso más intensivo. Un tercer patrón implica a usuarios que empiezan con una u otra de las formas anteriores pero más tarde cambian a los opiáceos orales tales como la metadona, obtenidos de los programas de tratamiento de adicción organizados.

- La tolerancia se refiere a la necesidad de aumentar la dosis de opiáceos durante un período de tiempo para lograr el mismo nivel de analgesia o euforia, o la observación de que la administración repetida de la misma dosis resulta en la disminución de la analgesia, euforia u otros efectos opiáceos. Se ha encontrado que se desarrolla un grado notable de tolerancia a los efectos de depresión respiratoria, analgésicos, sedantes, eméticos y euforizantes de los opiáceos. Sin embargo, la velocidad a la que esta tolerancia puede desarrollarse tanto en un adicto como en un paciente que requiere tratamiento del dolor, depende del patrón de uso. Si los opiáceos se utilizan con frecuencia, puede ser necesario aumentar la dosis. La tolerancia no se desarrolla igualmente o en la misma proporción con todos los efectos de los opiáceos, e incluso los usuarios que son muy tolerantes a los efectos depresores respiratorios continúan mostrando

miosis y estreñimiento. La tolerancia a los opiáceos en gran parte desaparece cuando el síndrome de abstinencia se ha completado.

- La dependencia física puede desarrollarse con administración repetida o uso prolongado de los opiáceos. La dependencia física se manifiesta gradualmente después de interrumpir el uso de los opiáceos o se manifiesta precipitadamente (por ejemplo, a los 20 minutos) después de la administración de un antagonista del narcótico (llamada "abstinencia precipitada"). Dependiendo del fármaco con el que se ha establecido la dependencia y la duración del uso y la dosis, los síntomas de abstinencia varían en número y tipo, duración y gravedad. Los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia incluyen la anorexia, pérdida de peso, dilatación pupilar, escalofríos alternando con sudoración excesiva, calambres abdominales, náuseas, vómitos, espasmos musculares, hiper irritabilidad, lagrimación, rinorrea, carne de gallina y aumento del ritmo cardíaco. El síndrome de abstinencia por lo general comienza a ocurrir 24-48 horas después de la última dosis, alcanza su máxima intensidad sobre el tercer día y puede no empezar a disminuir hasta la tercera semana.

- La dependencia psicológica (es decir, la adicción) de los opiáceos se caracteriza por el comportamiento persecutor de la droga dirigido hacia conseguir la euforia y el escape de, por ejemplo, presiones psicológicas o socioeconómicas. Un adicto seguirá administrándose opiáceos con fines no medicinales y en cara a la autolesión.

- Farmacológicamente, los antagonistas de los opiáceos normalmente suelen bloquear o revertir todos los efectos de los agonistas opiáceos. Un uso de antagonistas opiáceos es un tratamiento de una vez al día de naltrexona para bloquear los efectos eufóricos que podrían ser de otra manera obtenidos con la administración de los opiáceos a los adictos. Pequeñas dosis de antagonistas opiáceos se han utilizado para determinar si los individuos son físicamente dependientes de los opiáceos. Lo más común es que se usen los antagonistas de los opiáceos para invertir los efectos de los opiáceos en individuos que tienen una sobredosis de fármacos agonistas opiáceos.

- Anteriormente ha habido intentos en la técnica de controlar el potencial de abuso asociado con los analgésicos opiáceos. Típicamente, una dosis particular de un analgésico opiáceo es más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. Por lo tanto, un modo popular de abuso de medicamentos de vía oral consiste en la extracción del opiáceo de la forma de dosificación, y la inyección posterior del opiáceo (usando cualquier vehículo de inyección "adecuado") con el fin de lograr un "subidón". Los intentos para reducir el abuso por lo tanto se han centrado alrededor de la inclusión en la forma de dosificación oral de un antagonista de los opiáceos que no es activo por vía oral pero que sustancialmente bloqueará los efectos analgésicos de los opiáceos, si uno intenta disolver el opiáceo y administrarlo por vía parenteral.

- Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona se ha utilizado en comprimidos disponibles en Estados Unidos, comercialmente disponibles como Talwin®Nx de Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx contiene clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin®Nx está indicado para el alivio del dolor moderado a severo. La cantidad de naloxona presente en esta combinación no tiene ninguna acción cuando se toma por vía oral y no interferirá con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona por inyección tiene una profunda acción antagonista de los analgésicos narcóticos. Así, la inclusión de la naloxona pretende frenar una forma de uso indebido de la pentazocina oral que se produce cuando la forma de dosificación es solubilizada e inyectada. Por lo tanto, esta dosificación tiene menor potencial para el mal uso parenteral que las formulaciones orales anteriores de pentazocina. Sin embargo, sigue estando sujeta a un mal uso por el paciente y a abuso por vía oral, por ejemplo, por el paciente, tomando dosis múltiples a la vez.

- Sunshine, et al. "Analgesic Efficacy of Pentazocine versus a Pentazocine - Naloxone Combination Following Oral Administration", Clin. J. Pain, 1988;4:35-40, informaron sobre el efecto de la adición de 0,5 mg de naloxona en la eficacia analgésica de 50 mg de pentazocina. La combinación resultó ser significativamente menos eficaz que la pentazocina en la suma de la diferencia de intensidad de dolor (SPID) y en el alivio y diferencia de intensidad de dolor (PID) en la cuarta hora. Para los pacientes con dolor moderado inicial, la combinación produjo significativamente menos alivio del dolor que la pentazocina para SPID y alivio y PID en las horas 3 y 4. En pacientes con dolor severo inicial, no hubo diferencias significativas entre la pentazocina y la combinación de pentazocina más naloxona.

- Wang, et al. "Crossover and Parallel Study of Oral Analgesics", J. Clin Pharmacol 1981; 21: 162-8, estudiaron la combinación de 0,25 mg de naloxona y Percodan® (compuesto de 4,5 mg de oxicodona HCl, 0,28 mg de tereftalato de oxicodona, 224 mg de aspirina, 160 mg de fenacetina y 32 mg de cafeína) en comparación con Percodan® solo y placebo en un estudio cruzado de pacientes con dolor crónico. La combinación tuvo puntuaciones medias inferiores al Percodan® solo para la mayoría de los parámetros por hora de los analgésicos en las horas posteriores del ensayo. Sin embargo, para el sumatorio de las variables, la combinación no mostró diferencias significativas entre el placebo o Percodan®.

- Se introdujo una combinación fija de buprenorfina y naloxona en 1991 en Nueva Zelanda (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

En Alemania se ha comercializado una terapia de combinación fija de tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para el tratamiento del dolor severo desde 1978 (Valoron®N, Goedecke). El fundamento para la combinación de estos fármacos es el alivio eficaz del dolor y la prevención de la adicción a la tilidina por medio del antagonismo inducido por la naloxona en el receptor de la morfina.

- 5 El documento de patente de Estados Unidos, N° 3.773.955 (Pachter, et al.) describió composiciones analgésicas eficaces por vía oral que con la administración parenteral no producen analgesia, euforia o dependencia física y de esta forma evitan el abuso parenteral de los agentes analgésicos. Tales composiciones contenían de aproximadamente 0,1 mg a unos 10 mg de naloxona por dosis oral de analgésico. Esta referencia no estaba preocupada con el uso indebido oral de los opiáceos.
- 10 El documento de patente de Estados Unidos, N° 3.493.657 (Lewenstein, et al.) describió composiciones que comprendían naloxona y morfina o oximorfona, cuyas composiciones se decía proporcionaban un fuerte efecto analgésico sin la aparición de efectos secundarios no deseados tales como las alucinaciones.

El documento de patente de Estados Unidos, N° 4.457.933 (Gordon, et al.) describió un método para disminuir el potencial de abuso ya sea oral o parenteral de agentes analgésicos fuertes tales como la oxycodona, propoxifeno y pentazocina, combinando una dosis analgésica de los opiáceos con naloxona en un intervalo específico, relativamente estrecho. Se prefirieron las composiciones de naloxona - oxycodona con una relación de 2,5-5: 1 partes en peso y composiciones de pentazocina - naloxona con una relación de 16-50: 1 partes en peso. La dosis de naloxona que debía combinarse con los opiáceos se indicaba que eliminaba sustancialmente la posibilidad de abuso ya sea oral o parenteral de los opiáceos sin afectar sustancialmente la actividad analgésica oral de los mismos.
- 15 El documento de patente de Estados Unidos, N° 4.582.835 (Lewis) describe un método de tratamiento del dolor mediante la administración de una dosis eficaz sublingual de buprenorfina con naloxona. Lewis describe proporciones de la dosis de naloxona a buprenorfina de 1:3 hasta 1: 1 para la administración parenteral, y de 1:2 a 2:1 para administración sublingual.

Se ha reconocido cada vez más en la técnica que las formulaciones de opiáceos orales no sólo están siendo abusadas por vía parenteral, sino que también por vía oral cuando el paciente o el adicto se auto administra oralmente más de la dosis oral prescrita durante cualquier intervalo de dosificación. Hay por lo tanto necesidad de desarrollar una formulación para el tratamiento del dolor que se administre por vía oral y que proporcione un potencial menor de abuso oral.
- 20 A conocimiento de los inventores, hasta la fecha no se ha reconocido una proporción de los agonistas opiáceos a los antagonistas opiáceos que sea eficaz analgésicamente cuando la combinación es administrada por vía oral, pero que es aversiva en un sujeto físicamente dependiente.
- 25
- 30

Objeto y compendio de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo que esté sujeta a menor potencial de abuso por vía oral que anteriores formas de dosificación disponibles comercialmente.

- 35 Es otro objeto de la invención presente proporcionar una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo que proporcione analgesia terapéutica y que también proporcione una experiencia negativa, "aversiva" cuando una gran cantidad del opiáceo, por ejemplo, 2 - 3 veces la dosis generalmente prescrita, es tomada por o administrada a un sujeto físicamente dependiente.

Es otro objeto de la invención presente proporcionar una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo para proporcionar analgesia terapéutica de una manera que no sea tan positivamente reforzante en sujetos que no son físicamente dependientes que toman más de la dosis generalmente prescrita, por ejemplo, 2 - 3 veces la dosis generalmente prescrita de los opiáceos, en comparación con la misma cantidad de opiáceos sin el antagonista.
- 40 Es otro objeto de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo reduciendo el potencial de abuso oral de la dosis para uso en pacientes humanos.
- 45 Es otro objeto de la invención proporcionar un método de fabricación de una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo tal que tenga menor potencial de abuso oral.

Los objetivos anteriores y otros se consiguen por la invención presente, que está dirigida en parte al sorprendente hallazgo de que existe una relación de antagonista opiáceo a agonista opiáceo (analgésico) que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que es aversiva en un sujeto físicamente dependiente.
- 50 Según la invención presente se proporciona una forma de dosificación oral para uso en el tratamiento del dolor mientras que se reduce o previene el abuso oral de la formulación oral de opiáceo, en donde la forma de dosificación oral comprende

una cantidad por vía oral analgésicamente eficaz de un agonista opiáceo, en donde el agonista opiáceo se selecciona del grupo que consiste en la morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona y mezclas de los mismos, y

un antagonista opiáceo, en donde el antagonista opiáceo es la naltrexona,

- 5 la proporción de antagonista opiáceo a agonista opiáceo proporciona un producto de combinación que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que es aversiva en seres humanos físicamente dependientes cuando se administra en dosis iguales o en una dosis mayor que la dosis prescrita generalmente de los agonistas opiáceos.

- 10 En el conocimiento del inventor, éste no ha sido ni siquiera considerado por los entendidos en la materia, por ejemplo, los expertos en adicciones, en analgesia, o farmacología clínica. Es sorprendente que un producto de combinación (de antagonista/ agonista combinado) pueda en esencia ser terapéutico para una población (pacientes con dolor), mientras que es inaceptable (aversivo) en una población diferente (por ejemplo, sujetos físicamente dependientes) cuando se administra en dosis iguales o en una dosis mayor que la dosificación generalmente prescrita, por ejemplo, aproximadamente 2 - 3 veces la dosis generalmente prescrita del opiáceo.

- 15 La presente invención se dirige en parte a una forma de dosificación oral como se define en la reivindicación 1 que comprende una cantidad de un agonista opiáceo analgésicamente eficaz por vía oral y un antagonista opiáceo en una relación que mantiene la eficacia analgésica del analgésico opiáceo pero que puede disminuir la analgesia de alguna forma según lo determinado por medición directa en pacientes o por el uso de una o más medidas sustitutivas de eficacia de los opiáceos (analgesia) en seres humanos. Medidas sustitutivas de eficacia de los opiáceos (analgesia)
- 20 incluyen la sedación, frecuencia respiratoria y/o tamaño de la pupila (por medio de la pupilometría) y escala analógica visual ("VAS") para el "efecto del fármaco". Tales medidas sustitutivas se ven afectadas en una dirección que indica un efecto opiáceo reducido, en comparación con la misma dosis de opiáceos sin la dosis concomitante de antagonista opiáceo.

- 25 En ciertas realizaciones preferidas donde el opiáceo es la hidrocodona y el antagonista es la naltrexona, la forma de dosificación oral incluye hidrocodona en la forma de su sal de bitartrato, y naltrexona en la forma de su sal de clorhidrato.

En ciertas realizaciones preferidas donde el opiáceo es la hidrocodona y el antagonista es la naltrexona, la relación de naltrexona a hidrocodona es preferentemente de aproximadamente 0,03–0,27: 1 en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,05–0,20: 1 en peso.

- 30 Para los propósitos de la presente invención, la frase "que puede disminuir la analgesia de alguna forma como se mide por medida directa en los pacientes o por el uso de una o más medidas sustitutivas de la eficacia analgésica de los opiáceos en seres humanos" significa que el paciente con el dolor puede o no notar apreciablemente la diferencia entre la formulación administrada según la invención (es decir, la combinación de agonista/antagonista opiáceo) y una formulación similar que incluya la misma dosis de agonista opiáceo sin el antagonista opiáceo, pero que proporcionará
- 35 un efecto analgésico con la combinación. El efecto farmacodinámico (analgesia) de las formulaciones administradas según la invención puede describirse por medio de, por ejemplo, puntuaciones de un cuestionario analgésico informado por los pacientes en tiempos seriales después de la administración de la forma de dosificación. Medidas resumidas de analgesia incluyen la suma de la diferencia de intensidad de dolor (SPID) y alivio total del dolor (TOTPAR).

- 40 En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad de antagonista opiáceo incluida en la forma de dosificación puede causar una reducción clínicamente significativa en el nivel de analgesia obtenido con la forma de dosificación en la administración oral, por ejemplo, como se mide con medidas sustitutivas tales como la escala analógica visual ("VAS") para el "efecto del fármaco". En otras realizaciones, la cantidad de antagonista opiáceo incluida en la forma de dosificación oral puede causar una reducción notable en el nivel de analgesia obtenido con la forma de dosificación en la administración oral, pero no reduce el nivel de analgesia proporcionado a un nivel subterapéutico.

- 45 Preferentemente, la cantidad de antagonista incluida en la forma de dosificación oral es menos positivamente reforzante (es decir, "gusta" menos) a un paciente no es dependiente físicamente de los opiáceos que una forma de dosificación oral comparable sin el antagonista incluido.

- La forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo que se prepara para el tratamiento del dolor en pacientes humanos puede prepararse de una forma que minimice la probabilidad de abuso oral de la forma de dosificación,
- 50 combinando una cantidad analgésicamente eficaz por vía oral de un agonista opiáceo junto con un antagonista opiáceo en una relación que mantiene la eficacia analgésica del analgésico opiáceo pero que puede disminuir la analgesia en alguna forma por medición directa en pacientes o por el uso de una o más medidas sustitutivas de la analgesia en seres humanos. La combinación cuando se administra por vía oral puede proporcionar una reducción clínicamente significativa en el nivel de analgesia proporcionado por la forma de dosificación en la administración oral (en
- 55 comparación con la misma dosis de opiáceo solo), y puede proporcionar por lo menos una experiencia levemente

- negativa, "aversiva" en un sujeto físicamente dependiente (por ejemplo, el síndrome de abstinencia precipitada) cuando el sujeto toma más que la dosis generalmente prescrita o dosis habitual de opiáceos. El sujeto puede ser, por ejemplo, un drogadicto que intenta lograr la euforia (un "subidón") tomando más (por ejemplo, al menos 2-3 veces) de la dosis generalmente prescrita de una vez. La cantidad de antagonista opiáceo incluida en la forma de dosificación puede o no
- 5 causar una reducción notable en el nivel de analgesia que se obtienen de la dosis con la administración oral, por ejemplo, según lo medido por parámetros farmacodinámicos tales como la escala analógica visual ("VAS ") para el efecto del fármaco, pero preferiblemente permite que la forma de dosificación sin embargo proporcione una analgesia eficaz. En un ejemplo, la dosis de antagonista opiáceo puede apreciablemente afectar medidas sustitutivas del efecto analgésico opiáceo. En otro ejemplo, la cantidad de antagonista incluida en la forma de dosificación oral puede ser
- 10 menos positivamente reforzante (es decir, "gustar" menos) a un sujeto que no es físicamente dependiente que una forma de dosificación oral comparable sin el antagonista incluido.

- Las composiciones farmacéuticas orales que contienen la combinación de la invención de fármacos definida en la reivindicación 1 pueden estar en forma de comprimidos, líquidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas o aceitosas, formulaciones multiparticuladas incluyendo polvos dispersables, gránulos, esferoides de matriz o cuentas inertes
- 15 revestidas, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires, micropartículas (por ejemplo, microcápsulas, microesferas y similares), comprimidos bucales, etc.. Las formas de dosificación de la invención presente pueden incluir cualquier excipiente deseado farmacéuticamente aceptable conocidos a los entendidos en la materia. Las formas de dosificación además pueden proporcionar una liberación inmediata de los agonistas opiáceos y el antagonista opiáceo. En ciertas realizaciones preferidas, las formas de dosificación proporcionan una liberación sostenida del agonista
- 20 opiáceo y proporcionan la parte o la totalidad de la dosis del antagonista opiáceo como (i) forma de liberación inmediata, (ii) forma de liberación sostenida o (iii) ambas forma de liberación inmediata y sostenida. Tales realizaciones pueden además comprender una parte del agonista opiáceo en forma de liberación inmediata. La liberación sostenida se puede lograr según las formulaciones/métodos de fabricación conocidos a los entendidos en la materia de formulación farmacéutica, por ejemplo, mediante la incorporación de un portador de liberación sostenida en una matriz que contiene
- 25 el agonista opiáceo y antagonista opiáceo; o mediante un recubrimiento de liberación sostenida de una matriz que contiene el agonista opiáceo y antagonista opiáceo.

La invención puede proporcionar un producto más seguro (por ejemplo, con menos depresión respiratoria) así como uno con un ritmo más lento de tolerancia opiácea y desarrollo de dependencia física.

- En ciertas otras realizaciones preferidas, el opiáceo incluido en la forma de dosificación es un agonista opiáceo activo
- 30 por vía oral diferente de la hidrocodona. La relación de la naltrexona incluida en tales formulaciones puede determinarse fácilmente con un simple cálculo, teniendo en cuenta las dosis equianalgésicas conocidas de varios analgésicos opiáceos en comparación con la hidrocodona. Dosis equianalgésicas de varios analgésicos opiáceos se proporcionan a continuación, y si no, son conocidas por los entendidos en la materia, por ejemplo, de Foley, K. "The Treatment of Cancer Pain;" *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:84-95. En aún más aspectos de esta realización, un antagonista opiáceo
- 35 diferente se sustituye por la naltrexona, utilizando dosis equiantagónicas del mismo.

- En ciertas realizaciones, la formulación incluye una combinación de dos analgésicos opiáceos. En otras realizaciones, se incluyen uno o más de los analgésicos opiáceos y también se incluye un fármaco adicional no opiáceo, además de los antagonistas opiáceos. Dichos fármacos no opiáceos preferiblemente proporcionarían analgesia adicional e incluyen, por ejemplo, la aspirina, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos ("AINES"), antagonistas NMDA, e inhibidores de
- 40 la ciclooxigenasa II ("inhibidores de la COX-II"). En aún más realizaciones, puede ser incluido un fármaco no opiáceo que proporcione un efecto deseado distinto de la analgesia, por ejemplo, un antitúxico, expectorante, descongestionante, o medicamentos antihistamínicos, y similares.

- Según una realización la forma de dosificación para el uso según la presente invención comprende además el incorporar en dicha forma de dosificación oral un fármaco adicional no opiáceo seleccionado del grupo que consiste en
- 45 un AINE, un inhibidor de la COX-2, paracetamol, aspirina, un antagonista del receptor NMDA, un fármaco que bloquee una de las principales consecuencias intracelulares de la activación del receptor NMDA, un antitúxico, un expectorante, un descongestionante, un antihistamínico y mezclas de los mismos.

El término "parenteralmente" como se utiliza en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraestemales o técnicas de infusión.

- 50 El término "analgesia eficaz" es definido para los efectos de la presente invención como una satisfactoria reducción o eliminación del dolor, junto con un nivel tolerable de efectos secundarios, según lo determinado por el paciente.

- El término "liberación sostenida" se define para los propósitos de la presente invención como la liberación del fármaco (analgésico opiáceo) de la formulación oral a una velocidad tal que las concentraciones sanguíneas (por ejemplo, plasma) (niveles) se mantienen dentro del rango terapéutico (por encima de la concentración mínima de analgésico
- 55 eficaz o "MEAC"), pero por debajo de los niveles tóxicos durante un período de tiempo indicativo de una formulación de dos veces al día o de una vez al día.

El término "estado de equilibrio" se refiere al tiempo en que la tasa de eliminación de un fármaco es igual a la tasa de absorción de ese fármaco en el cuerpo.

- 5 Para los propósitos de la presente invención, el término "agonista opiáceo" es intercambiable con el término "opiáceos" o "analgésico opiáceo" e incluirá la base de opiáceos, agonistas-antagonistas mezclados, agonistas parciales, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus estereoisómeros, sus éteres y ésteres y sus mezclas.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos ilustran realizaciones de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención como se incluye en las reivindicaciones.

- 10 La figura 1 muestra el antagonismo de la naltrexona al "efecto del fármaco" VAS (escala analógica visual) inducido por la hidrocodona en el ejemplo 1;

La figura 2 presenta el antagonismo de la naltrexona a la constricción pupilar inducida por la hidrocodona en el ejemplo 1;

La figura 3 presenta la puntuación promedia del "efecto del fármaco" VAS en el tiempo para cada uno de los tratamientos del ejemplo 2;

- 15 La figura 4 presenta el promedio del "efecto del fármaco" sobre el diámetro de la pupila en el tiempo para cada uno de los tratamientos del ejemplo 2;

Las figuras 5 y 6 presentan el promedio de la puntuación máxima correspondiente del "efecto del fármaco" VAS (IC de $\pm 95\%$) y el promedio del diámetro mínimo de la pupila (IC de $\pm 95\%$) frente al logaritmo de cada una de las dosis de naltrexona del ejemplo 2;

- 20 La figura 7A muestra la capacidad de los sujetos para sentir el efecto de la hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona en el ejemplo 3;

Las figuras 7B y 7C ilustran experiencias subjetivas favorables o desfavorables de los sujetos con hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona, respectivamente, en el ejemplo 3;

- 25 La figura 8A ilustra la percepción de los sujetos en la retirada del efecto de la hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona en el ejemplo 3;

La figura 8B ilustra la experiencia subjetiva de enfermedad en presencia de diferentes cantidades de naltrexona en el ejemplo 3;

La figura 9A ilustra el efecto sobre el tamaño de la pupila de la hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona en el ejemplo 3;

- 30 La figura 9B ilustra la magnitud aparente de la retirada del efecto de la hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona en el ejemplo 3, desde la perspectiva del observador;

Las figuras 10A-C presentan las áreas bajo las curvas que se presentan en las figuras 7A-C, integradas durante el período de observación de 6 horas, en función de la dosis de naltrexona, y los niveles de confianza del 95% para la respuesta placebo de naltrexona (30 mg de hidrocodona, 0 mg de naltrexona); y

- 35 Las figuras 11A-C presentan las áreas bajo las curvas que se presentan en las figuras 8A-B y la figura 9A, integradas durante el período de observación de 6 horas, en función de la dosis de naltrexona, y los niveles de confianza del 95% para la respuesta placebo de naltrexona (30 mg de hidrocodona, 0 mg de naltrexona).

Descripción detallada de la invención

Se ha postulado que existen por lo menos tres subespecies de receptores opiáceos, denominados μ , κ y δ .

- 40 En este marco, se considera que el receptor μ está involucrado en la producción de la analgesia súper espinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. El receptor κ se considera implicado en la inducción de la analgesia espinal, miosis y sedación. La activación de los receptores gamma causa disforia y alucinaciones, así como efectos estimulantes respiratorios y vasomotores. Se ha descrito un receptor distinto de los receptores μ y designado gamma en el vas deferens de ratón, Lord, et al. *Nature*, 1977, 267, 495-99. Se piensa que los agonistas opiáceos
- 45 ejercen sus acciones de agonista sobre todo en el receptor μ y en menor medida en el receptor κ . Hay algunos fármacos que parecen actuar como agonistas parciales en un tipo de receptor u otro. Tales fármacos muestran un efecto de techo. Tales fármacos incluyen la nalorfina, propiram y buprenorfina. Todavía otros fármacos actúan como antagonistas competitivos en el receptor μ y bloquean los efectos de fármacos similares a la morfina, ejerciendo acciones de agonista en los receptores κ y ω . El término "agonista-antagonista" ha evolucionado para

describir tal mecanismo de acciones. El concepto de antagonismo a las acciones de los opiáceos se considera que es complejo.

Se ha encontrado con la administración de agonistas-antagonistas opiáceos y agonistas parciales que se desarrolla tolerancia a los efectos del agonista pero no a los efectos del antagonista de los fármacos. Incluso después de la administración prolongada de dosis elevadas, la interrupción de la naloxona no se caracteriza por ningún síndrome de abstinencia reconocible y la retirada de la naltrexona, otro antagonista de los opiáceos relativamente puro, produce muy pocos signos y síntomas. Sin embargo, después de la administración prolongada de dosis altas, la discontinuación abrupta de los opiáceos agonistas-antagonistas nalorfina o ciclazocina causa un síndrome de abstinencia característico que es similar para ambos fármacos.

- 10 La naloxona es un antagonista de los opiáceos que está casi desprovisto de efectos agonistas. Dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no producen efectos subjetivos discernibles, y 24 mg de naloxona causan sólo ligera somnolencia. Pequeñas dosis (0,4-0,8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa en el hombre previenen o puntualmente revierten los efectos de los agonistas opiáceos similares a la morfina. Se ha divulgado que un mg de naloxona por vía intravenosa bloquea completamente el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de la naloxona se ven casi inmediatamente después de la administración intravenosa. El fármaco se absorbe tras la administración oral, pero se ha divulgado que se metaboliza a una forma inactiva rápidamente en su primer paso por el hígado de manera que se ha divulgado que es solamente un cincuentaavo tan potente como cuando se administra por vía parenteral. Se ha divulgado que dosis orales de más de 1 g son metabolizadas casi por completo en menos de 24 horas.
- 20 Otros antagonistas de los opiáceos, por ejemplo, la ciclazocina y la naltrexona, ambas de las cuales tienen sustituciones de ciclopropilmetilo en el nitrógeno, retienen gran parte de su eficacia por vía oral y su duración de acción es mucho más larga, acercándose a 24 horas después de la dosificación oral. Según la presente invención, el antagonista de los opiáceos es la naltrexona.

- 25 En el tratamiento de pacientes previamente adictos a los opiáceos, la naltrexona se ha utilizado en grandes dosis orales (más de 100 mg) para prevenir los efectos euforizantes de los agonistas opiáceos. Se ha divulgado que la naltrexona ejerce una fuerte acción preferencial de bloqueo contra los sitios μ más que los delta. La naltrexona es conocida como un congénere sintético de la oximorfona sin propiedades agonistas opiáceas, y difiere en su estructura con la oximorfona por la sustitución del grupo metilo situado sobre el átomo de nitrógeno de la oximorfona con un grupo ciclopropilmetilo. La sal de clorhidrato de naltrexona es soluble en agua hasta aproximadamente 100 mg/cc. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona han sido evaluadas en varios estudios clínicos y animales. Véase, por ejemplo, Gonzalez JP, et al. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213. Tras la administración oral, la naltrexona se absorbe rápidamente (dentro de 1 hora) y tiene una biodisponibilidad oral que va del 5 al 40%. La unión a proteínas de la naltrexona es aproximadamente del 21% y el volumen de distribución después de la administración de una dosis única 16,1 l/kg.
- 30
- 35

- La naltrexona está comercialmente disponible en forma de comprimidos (Revia®, DuPont) para el tratamiento del alcoholismo y para el bloqueo de los opiáceos administrados exógenamente. Véase, por ejemplo, Revia (comprimidos de clorhidrato de naltrexona). *Physician's Desk Reference* 51ª edición, Montvale, NJ. "Medical Economics " 1997; 51:957-959. Una dosis de 50 mg de ReVia® bloquea el efecto farmacológico de 25 mg de heroína administrada IV durante hasta 24 horas.
- 40

- Se sabe que cuando se administra junto con la morfina, heroína y otros opiáceos en forma crónica, la naltrexona bloquea el desarrollo de dependencia física a los opiáceos. Se cree que el método por el cual la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es por la unión competitiva a los receptores opiáceos. La naltrexona se ha utilizado para tratar la adicción a estupefacientes por medio del bloqueo completo de los efectos de los opiáceos. Se ha encontrado que el uso más exitoso de la naltrexona para una adicción a estupefacientes es con adictos a estupefacientes con buen pronóstico como parte de un programa general ocupacional o de rehabilitación que implique el control del comportamiento u otros métodos de mejora del cumplimiento. Para el tratamiento de la dependencia a los estupefacientes con naltrexona, es deseable que el paciente esté libre de opiáceos durante al menos 7-10 días. La dosis inicial de naltrexona para tales fines ha sido típicamente de aproximadamente 25 mg, y si no hay signos de abstinencia, la dosis puede aumentarse a 50 mg por día. Una dosis diaria de 50 mg se considera que produce un bloqueo clínico adecuado de las acciones de los opiáceos administrados por vía parenteral. La naltrexona también se ha utilizado para el tratamiento del alcoholismo como un complemento a los métodos psicoterapéuticos y sociales.
- 45
- 50

- En las formas de dosificación de la invención, la cantidad de naltrexona incluida es significativamente menor que las dosis previamente comercialmente disponibles. Esto es en parte porque el uso de la naltrexona es diferente en la invención presente: el objetivo no es el bloqueo de los efectos opiáceos, sino más bien proporcionar una experiencia negativa, "aversiva" cuando se toma o se administra una gran cantidad del producto de la combinación, por ejemplo, 2-3 veces la dosis generalmente prescrita, a un sujeto físicamente dependiente.
- 55

Así, por ejemplo, en las formulaciones de la invención presente en las que el opiáceo es 15 mg del bitartrato de hidrocodona, la cantidad de clorhidrato de naltrexona incluida en la formulación es de aproximadamente 0,5 mg a alrededor de 4 mg y preferiblemente de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 3 mg de naltrexona por 15 mg de hidrocodona.

- 5 Según la presente invención el agonista opiáceo o analgésico se selecciona del grupo que consiste en hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxycodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el agonista opiáceo es la hidrocodona. Las dosis equianalgésicas de estos opiáceos, en comparación a una dosis de 15 mg de hidrocodona, se establecen en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1: Dosis equianalgésicas de los opiáceos

Opiáceos	Dosis calculada (mg)
Oxycodona	13,5
Codeína	90
Hidrocodona	15,0
Hidromorfona	3,375
Levorfanol	1,8
Meperidina	135,0
Metadona	9,0
Morfina	27,0

10

Basado en la relación preferida de naltrexona en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg por 15 mg de hidrocodona, la relación aproximada de naltrexona a 1 mg de cada opiáceo se establece en la tabla 2:

Tabla 2: Relación del peso de la naltrexona por dosis de opiáceos

Opiáceos	Relación del peso de naltrexona por 1 mg de opiáceo
Oxycodona	0,037 a 0,296
Codeína	0,005 a 0,044
Hidrocodona	0,033 a 0,267
Hidromorfona	0,148 a 1,185
Levorfanol	0,278 a 2,222
Meperidina	0,0037 a 0,0296
Metadona	0,056 a 0,444
Morfina	0,018 a 0,148

- 15 Basado en la relación más preferida de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 3 mg de naltrexona por 15 mg de hidrocodona, la relación aproximada de naltrexona a 1 mg de cada opiáceo se establece en la tabla 3:

Tabla 3: Relación de peso de naltrexona por dosis de opiáceos

Opiáceos	Relación del peso de naltrexona
Oxycodona	0,056 a 0,222
Codeína	0,0083 a 0,033

Hidrocodona	0,050 a 0,200
Hidromorfona	0,222 a 0,889
Levorfanol	0,417 a 1,667
Meperidina	0,0056 a 0,022
Metadona	0,083 a 0,333
Morfina	0,028 a 0,111

Aunque la hidrocodona es eficaz en el tratamiento del dolor, ha habido un aumento en su abuso por parte de individuos que son psicológicamente dependientes de los opiáceos o que usan indebidamente los opiáceos por razones no terapéuticas. La experiencia previa con otros opiáceos ha demostrado una disminución del potencial de abuso cuando se administran opiáceos en combinación con un antagonista de los narcóticos especialmente en pacientes que son ex adictos. Weinhold LL, et al. Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone in Non- dependent Humans, *Drug and Alcohol Dependence* 1992; 30:263-274; Mendelson J. et al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, *Clin Pharm Ther* 1996; 60:105-114.

La hidrocodona es un narcótico analgésico y antitusivo semisintético con múltiples acciones en el sistema nervioso central y gastrointestinal. Químicamente, la hidrocodona es la 4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, y es también conocida como dihidrocodeinona. Como otros opiáceos, la hidrocodona puede crear hábito y puede producir dependencia de los fármacos del tipo de la morfina. En dosis excesivas la hidrocodona, como otros derivados del opio, deprimirá la respiración.

Hidrocodona oral también está disponible en Europa (Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como un agente antitusivo. Una formulación parenteral también está disponible en Alemania como un agente antitusivo. Para su uso como analgésico, el bitartrato de hidrocodona está disponible comercialmente en los Estados Unidos solamente como una combinación fija con fármacos no opiáceos (por ejemplo, ibuprofeno, paracetamol, aspirina, etc.) para el alivio del dolor moderado o moderadamente grave.

Una forma común de dosificación de la hidrocodona es en combinación con paracetamol, y está disponible comercialmente, por ejemplo, como Lortab® en Estados Unidos de UCB Pharma, Inc. como comprimidos de hidrocodona/paracetamol 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg y 10/500 mg. Los comprimidos están también disponibles en la relación de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 650 mg de paracetamol; y 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 750 mg de paracetamol. La hidrocodona en combinación con aspirina se da en una forma de dosificación oral para adultos generalmente en 1-2 comprimidos cada 4-6 horas según sea necesario para aliviar el dolor. La forma de comprimido es 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 224 mg de aspirina con 32 mg de cafeína; o 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 500 mg de aspirina. Una formulación relativamente nueva comprende bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno. Vicoprofen® comercialmente disponible en Estados Unidos de laboratorios Knoll, es un comprimido que contiene 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno. La presente invención se contempla como incluyendo todas estas formulaciones, con la inclusión del antagonista opiáceo activo por vía oral naltrexona dentro de las cantidades inventivas establecidas en este documento.

El potencial de abuso de analgésicos opiáceos tales como la hidrocodona es sorprendentemente reducido por medio de las combinaciones inventivas de la invención presente. Más concretamente, se ha descubierto que es posible combinar en una forma de dosificación oral única un analgésico opiáceo junto con una pequeña cantidad de antagonista de los opiáceos, para lograr un producto que todavía proporciona analgesia pero que sustancialmente niega la posibilidad de que un ser humano físicamente dependiente continuará abusando el fármaco al tomar más de un comprimido a la vez, por ejemplo, 2-3 veces más que la dosis prescrita generalmente.

Las formas de dosificación oral pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz por vía oral de un agonista opiáceo, junto con un antagonista opiáceo como la naltrexona en una cantidad (i) que no cause una reducción en el nivel de analgesia proporcionado por la forma de dosificación tras la administración oral a un nivel no terapéutico y (ii) que proporcione al menos una experiencia ligeramente negativa, "aversiva" en seres humanos físicamente dependientes, por ejemplo, adictos físicamente dependientes (por ejemplo, el síndrome de abstinencia precipitada) cuando se toma más de la dosis prescrita generalmente de una vez. La cantidad de antagonista incluida en la forma de dosificación oral puede ser (iii) menos positivamente reforzante (es decir, "gustar" menos) a un sujeto humano no físicamente dependiente, por ejemplo, a un adicto a los opiáceos, que una forma de dosificación oral comparable sin el antagonista incluido.

La cantidad de antagonista que es útil para alcanzar los parámetros (i)-(iii) establecidos en el párrafo anterior podrá determinarse por lo menos en parte, por ejemplo, mediante el uso de pruebas de "sustitución", tales como la escala de

- VAS (donde el sujeto gradúa la percepción de él/ella del efecto de la forma de dosificación) y/o mediante una medida tal como el tamaño de la pupila (medido por pupilometría). Dichas mediciones permiten a los entendidos en la materia determinar la dosis del antagonista en relación con la dosis del agonista lo que causa una disminución en los efectos opiáceos del agonista. Posteriormente, una persona experta en la técnica puede determinar el nivel de antagonista opiáceo que causa efectos aversivos en sujetos físicamente dependientes, así como el nivel de antagonista que minimiza las "puntuaciones de gusto" o las propiedades que refuerzan a los opiáceos en adictos que no son físicamente dependientes. Una vez que se determinan estos niveles de antagonista opiáceo, entonces es posible determinar el rango de dosis del antagonista en o por debajo de este nivel que sería útil para alcanzar los parámetros (i)-(iii) establecidos en el párrafo anterior.
- 10 La combinación de agonista opiáceo y antagonista opiáceo puede emplearse en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración oral, conocidas en la técnica. Vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitados al agua, soluciones salinas, alcoholes, goma arábica, aceites vegetales, alcohol bencílico, polietilenglicoles, gelatos, hidratos de carbono tales como la lactosa, amilosa o almidón, talco de estearato de magnesio, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumado, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y si se desea mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas y similares. Se pueden también combinar cuando se desee con otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes analgésicos. Para administración oral, son particularmente convenientes los comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, capletas y cápsulas de gelatina. Las composiciones para uso oral puede prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes farmacéuticamente no tóxicos, inertes, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo un diluyente inerte tal como la lactosa; agentes de granulación y desintegración como el almidón de maíz; agentes aglutinantes como el almidón; y agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio. Los comprimidos pueden ser sin recubrimiento o pueden cubrirse por técnicas conocidas, para su apariencia o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte.
- 25 Las suspensiones acuosas contienen la combinación de fármacos identificada anteriormente y esa mezcla tiene uno o más excipientes adecuados como agentes de suspensión, por ejemplo gomas sintéticas farmacéuticamente aceptables tales como la hidroxipropilmetilcelulosa o gomas naturales. Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo la combinación de fármacos identificada anteriormente en un aceite vegetal o mineral. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante tal como la cera de abejas o el alcohol cetílico. Puede utilizarse un jarabe, elixir o similar en donde se emplee un vehículo azucarado. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas de la invención presente pueden además incluir uno o más fármacos además de los analgésicos opiáceos y antagonistas opiáceos definidos en la reivindicación 1, dicho(s) fármaco(s) adicional(es) pueden o no actuar sinérgicamente en las mismas. Así, en ciertas realizaciones, puede incluirse una combinación de dos analgésicos opiáceos en la formulación, además de los antagonistas opiáceos. Por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir dos analgésicos opiáceos que tengan características diferentes, tales como la semivida, solubilidad, potencia y una combinación de cualquiera de las anteriores. En aún más realizaciones, se incluyen uno o más de los analgésicos opiáceos y también se incluye un fármaco adicional no opiáceo, además de los antagonistas opiáceos. Dichos fármacos no opiáceos preferiblemente proporcionarán analgesia adicional, e incluyen, por ejemplo, aspirina; paracetamol; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, etc.; antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), por ejemplo, un morfinao tal como dextrometorfano o dextrotrorfano, o ketamina; inhibidores de la ciclooxigenasa II ("inhibidores de la COX-II"); y/o antagonistas del receptor de glicina.
- 40 En ciertas realizaciones preferidas de la invención presente, la invención permite el uso de dosis más bajas del analgésico opiáceo en virtud de la inclusión de un agonista no opiáceo adicional tal como un AINE o un inhibidor de la COX-2. Con el uso de cantidades menores de uno o ambos fármacos, se reducen los efectos secundarios asociados con el manejo efectivo del dolor en los seres humanos.
- 55 Agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen el ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam y similares. Las dosis útiles de estos medicamentos son bien conocidas por los entendidos en la materia.

Los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica, y abarcan, por ejemplo, morfinanos tales como el dextrometorfano o dextrorfanano, ketamina, d-metadona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Para fines de la presente invención, el término "antagonista de NMDA" también se considera que abarque fármacos que bloquean una consecuencia principal de la activación del receptor NMDA, por ejemplo un gangliósido tal como GM₁ o GT_{1b}, una fenotiazina tal como trifluoperazina o una naftalenosulfonamida tal como N-(6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalenosulfonamida. Se indica que estos fármacos inhiben el desarrollo de la tolerancia a y/o dependencia de los fármacos adictivos, por ejemplo, los analgésicos narcóticos tales como la morfina, codeína, etc. en los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.321.012 y 5.556.838 (ambos a Mayer, et al.), y que sirven para tratar el dolor crónico en el documento de patente de Estados Unidos N° 5.502.058 (Mayer, et al.). El antagonista NMDA puede incluirse solo, o en combinación con un anestésico local tal como la lidocaína, como se describe en estos documentos de patente de Mayer, et al.

El tratamiento del dolor crónico mediante el uso de antagonistas del receptor de glicina y la identificación de tales fármacos se describe en el documento de patente de Estados Unidos. N° 5.514.680 (Weber, et al).

Los inhibidores de la COX-2 se han divulgado en la técnica y se conocen muchas estructuras químicas que producen inhibición de la ciclooxigenasa-2. Inhibidores de la COX-2 se describen, por ejemplo, en los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.616.601; 5.604.260; 5.593.994; 5.550.142; 5.536.752; 5.521.213; 5.475.995; 5.639.780; 5.604.253; 5.552.422; 5.510.368; 5.436.265; 5.409.944; y 5.130.311. Ciertos inhibidores de COX-2 preferidos incluyen el celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-966, nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulide, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de los mismos. Niveles de dosis de inhibidor COX-2 en el orden de unos 0,005 mg a alrededor de 140 mg por kilogramo de peso corporal al día son terapéuticamente eficaces en combinación con un analgésico opiáceo. Alternativamente, se administra aproximadamente de 0,25 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día de un inhibidor de COX-2 en combinación con un analgésico opiáceo.

En aún más realizaciones, puede incluirse un fármaco no opiáceo que proporciona un efecto deseado que no sea de analgesia, por ejemplo, antitussivo, expectorante, descongestionante, fármacos antihistamínicos, anestésicos locales y similares.

Una forma de dosificación oral según la invención puede ser proporcionada como, por ejemplo, gránulos, esferoides, cuentas, pelets (en adelante colectivamente denominados "multiparticulados"). Una cantidad de multiparticulados que es eficaz para proporcionar la dosis deseada de opiáceos durante el tiempo puede ser colocada en una cápsula o puede ser incorporada en cualquier otra forma sólida oral adecuada. Alternativamente, la forma de dosificación oral puede estar en forma de comprimidos.

Formas de dosificación de liberación controlada

La combinación de agonista opiáceo/antagonista opiáceo puede ser formulada como una formulación oral de liberación controlada o sostenida en cualquier formulación conveniente de comprimido, comprimido recubierto o formulación multiparticulada conocidas a los entendidos en la materia. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir opcionalmente un vehículo de liberación sostenida que se incorpora en una matriz junto con el agonista opiáceo y antagonista opiáceo, o puede ser aplicado como un recubrimiento de liberación sostenida.

En realizaciones en las que el analgésico opiáceo comprende hidrocodona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir dosis analgésicas de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 50 mg de hidrocodona por unidad de dosificación. En formas de dosificación oral de liberación sostenida donde la hidromorfona es el opiáceo terapéuticamente activo, se incluye en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. En otra realización, el analgésico opiáceo comprende morfina y las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la invención presente incluyen de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de morfina en peso. En todavía otra realización, el analgésico opiáceo comprende oxicodona y las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de oxicodona. La forma de dosificación puede contener más de un analgésico opiáceo para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades molarmente equivalentes de otras sales de los opiáceos útiles en la presente invención.

En una realización preferida de la invención presente, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende dichas partículas que contienen o que comprenden el ingrediente activo, en donde las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm.

Las partículas son preferiblemente recubiertas de película con un material que permite la liberación de la combinación de agonista opiáceo/antagonista opiáceo con una tasa sostenida en un medio acuoso. La capa de película se elige con el fin de lograr, en combinación con las otras propiedades declaradas, una tasa de liberación in vitro deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la invención presente deben ser capaces de producir una

película continua y fuerte que es suave y elegante, capaz de sostener pigmentos y otros aditivos de la capa, ser no tóxica, inerte y libre de pegajosidad.

En ciertas realizaciones, las partículas comprenden matrices de liberación normal que contienen el analgésico opiáceo con el antagonista opiáceo.

5 Recubrimientos

- Las formas de dosificación de la invención presente opcionalmente pueden ser cubiertas con uno o más materiales aptos para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, se proporcionan recubrimientos para permitir la liberación dependiente del pH o independiente del pH, por ejemplo, cuando se exponen al líquido gastrointestinal. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el opiáceo en zonas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de manera que se proporcione un perfil de absorción que es capaz de proporcionar por lo menos aproximadamente ocho horas y preferiblemente aproximadamente doce horas hasta aproximadamente veinticuatro horas de analgesia a un paciente. Cuando se desea una capa independiente del pH, el revestimiento está diseñado para lograr una liberación óptima independientemente de los cambios de pH en el medio ambiente líquido, por ejemplo, el tracto gastrointestinal. Es también posible formular composiciones que liberen una porción de la dosis en un área deseada del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el estómago y liberen el resto de la dosis en otra área del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el intestino delgado.

- Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependiente del pH para obtener las formulaciones pueden también impartir un efecto de acción repetitiva, en donde el fármaco sin protección está recubierto sobre la capa entérica y se libera en el estómago, mientras que el resto, protegido por la capa entérica, se libera más allá del tracto gastrointestinal. Capas que son dependientes del pH que pueden utilizarse según la presente invención incluyen goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros del éster del ácido metacrílico, zein y similares.

- En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ejemplo, la cuenta núcleo del comprimido, partículas de la matriz) que contiene el analgésico opiáceo (con o sin el inhibidor COX-2) está cubierto con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. La capa se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. La capa se puede aplicar para obtener un aumento de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 % del sustrato con el fin de obtener un perfil deseado de liberación sostenida. Recubrimientos derivados de dispersiones acuosas se describen por ejemplo, detalladamente en los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.273.760 y 5.286.493, asignados al solicitante de la presente invención.
- Otros ejemplos de formulaciones de liberación sostenida y recubrimientos que pueden utilizarse según la presente invención incluyen el documento de patente de Estados Unidos N° 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712 del solicitante.

Polímeros de alquilcelulosa

- Materiales celulósicos y polímeros, incluyendo las alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos idóneos para el recubrimiento de los gránulos según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque el técnico apreciará que otras celulosas y/o polímeros de alquilcelulosa pueden ser empleados fácilmente, solos o en cualquier combinación, como todo o parte de la capa hidrófoba según la invención.

- Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etilcelulosa es Aquacoat® (FMC Corp., Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos). Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y luego emulsionando lo mismo en agua en presencia de un agente tensioactivo y un estabilizador. Después de la homogeneización para generar gotitas inferiores a la micra, se evapora el disolvente orgánico al vacío para formar un seudolátex. El plastificante no es incorporado en el seudolátex durante la fase de fabricación. Así, previo a usar el mismo como una capa, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un conveniente plastificante antes de su uso.

- Otra dispersión acuosa de etilcelulosa es comercialmente disponible como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, Estados Unidos). Este producto se prepara mediante la incorporación de plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara una fusión en caliente de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilo), y estabilizador (ácido oleico) como una mezcla homogénea, que luego se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que puede aplicarse directamente sobre los sustratos.

Polímeros acrílicos

- En otras realizaciones preferidas de la invención presente, el material hidrófobo que comprende la capa de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye pero no se limita a copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, etoxietil metacrilatos, cianoetil metacrilato, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli (metil metacrilato), polimetacrilato,

copolímero de poli (metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de aminoalquil metacrilato, poli (anhídrido del ácido metacrílico) y copolímeros de glicidil metacrilato.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está comprendido de uno o más copolímeros de metacrilato amónico. Los copolímeros de metacrilato amónico son bien conocidos en la técnica y se describen en NF (National

- 5 Formulary) XVII como copolímeros completamente polimerizados de los ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato amónico con diferentes propiedades físicas, tales como diferentes relaciones molares de los grupos de amonio cuaternario a los ésteres neutrales (met)acrílicos.

- 10 Ciertos polímeros de tipo éster del ácido metacrílico son útiles para la preparación de recubrimientos dependientes del pH que pueden utilizarse según la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros sintetizados a partir del metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocidos como copolímeros del ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, comercialmente disponibles como Eudragit® de Rohm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit®, por ejemplo, el Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos; el Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a un pH aproximadamente < 5,7 y es soluble a un pH aproximadamente > 6. El Eudragit® no se hincha a un pH aproximadamente < 6,5 y es soluble en un pH aproximadamente > 7. El Eudragit® RL y Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros depende del pH, sin embargo, formas de dosificación revestidas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.
- 15

- 20 En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles de Rohm Pharma bajo los nombres comerciales de Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. El Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, la relación molar de los grupos de amonio al resto de los ésteres (met)acrílicos neutrales es 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular promedio es aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (mucho permeabilidad) y RS (poca permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados con los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.
- 25

- Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar en cualquier relación deseada para finalmente obtener una formulación de liberación sostenida con un perfil de disolución deseable. Pueden obtenerse formulaciones de liberación sostenida deseables, por ejemplo, de un revestimiento ignífugo derivado de 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL y 50% Eudragit® RS, y 10% Eudragit® RL:90% Eudragit® RS. Por supuesto, una persona experta en la técnica reconocerá que otros polímeros acrílicos pueden también utilizarse, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.
- 30

35 Plastificantes

En realizaciones de la invención presente donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad efectiva de plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará aún más las propiedades físicas de la capa de liberación sostenida. Por ejemplo, ya que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición del cristal relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante en una capa de etilcelulosa que contenga una capa de liberación sostenida antes de usar la misma como un material de revestimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución de revestimiento se basa en la concentración del formador de la película, anterior, por ejemplo, lo más corriente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de la película. La concentración de plastificante, sin embargo, puede sólo ser correctamente determinada después de cuidadosa experimentación con la solución de revestimiento particular y el método de aplicación.

40

45

Ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como el sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible que otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.) puedan ser utilizados. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente recomendado para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

50

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la invención presente incluyen, pero no se limitan a ésteres del ácido cítrico tales como el citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante recomendado especialmente para dispersiones acuosas de etilcelulosa de la invención presente.

55

Además se ha encontrado que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el proceso y actúa como un agente de pulimiento.

Procedimientos para la preparación de gránulos recubiertos

- 5 Cuando se utiliza un material hidrófobo para recubrir gránulos farmacéuticos inertes tales como gránulos de nu pariel18/20, el conjunto de gránulos de liberación controlada sólidos resultante puede después de esto colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación controlada cuando se ingiere y está en contacto con un fluido alrededor, por ejemplo, fluido gástrico o medio de disolución.

- 10 Las formulaciones de los gránulos de liberación controlada de la invención presente lentamente liberan el agente, terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y exponen a los fluidos gástricos, y después a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención puede ser alterado, por ejemplo, variando la cantidad de recubrimiento con relación al material hidrófobo, alterando la manera en que el plastificante se agrega al material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante en relación con el material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes adicionales o de excipientes, modificando el método de fabricación, etc. El perfil de disolución del producto final puede también modificarse, por ejemplo, aumentando o disminuyendo el espesor del recubrimiento retardante.

- 15 Se preparan esferoides o gránulos recubiertos con un agente terapéutico activo, por ejemplo, por disolución del agente terapéutico activo en agua y después rociando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, gránulos de nu pariel18/20, mediante una inserción de Wurster. Opcionalmente, ingredientes adicionales también son agregados antes del recubrimiento de los gránulos con el fin de ayudar a la unión de los opiáceos a los gránulos, y/o para el color de la solución, etc. Por ejemplo, un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc. con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, comercialmente disponible de Colorcon, Inc.) puede añadirse a la solución y la solución mezclarse (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de la misma sobre los gránulos. El sustrato recubierto resultante, en este ejemplo gránulos, entonces puede ser opcionalmente recubierto con un agente de barrera, para separar al agente terapéutico activo del recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, cualquier formador de película conocido en la técnica se puede utilizar. Es preferible que el agente de barrera no afecte a la velocidad de disolución del producto final.

- 20 Los gránulos pueden después ser recubiertos con una dispersión acuosa del material hidrófobo. La dispersión acuosa de material hidrófobo preferiblemente además incluye una cantidad efectiva de plastificante, por ejemplo citrato de trietilo. Pueden utilizarse las dispersiones acuosas preformuladas de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se utiliza Surelease®, no es necesario añadir por separado un plastificante. Alternativamente, pueden usarse dispersiones acuosas de polímeros acrílicos preformulados como Eudragit®.

- 25 Las soluciones de recubrimiento de la invención presente preferentemente contienen, además del formador de película, plastificante y sistema de disolventes (por ejemplo, agua), un colorante para dotar de elegancia y distinción al producto. El color puede añadirse a la solución del agente terapéutico activo en su lugar, o como adición a la dispersión acuosa de material hidrófobo. Por ejemplo, el color puede ser añadido a Aquacoat® vía el empleo de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y compuestos que proporcionan opacidad como el dióxido de titanio, agregando el color con cizalla a la solución de polímero soluble en agua y luego utilizando bajo cizallamiento para el plastificante Aquacoat®. Alternativamente, puede utilizarse cualquier método conveniente para proporcionar color a las formulaciones de la invención presente. Ingredientes adecuados para dar color a la formulación, cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos, puede, sin embargo, aumentar el efecto retardante del recubrimiento.

- 30 El material hidrófobo plastificado puede ser aplicado sobre el sustrato compuesto por el agente terapéutico activo por pulverizado usando cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se utiliza un sistema de lecho fluido de Wurster en donde un chorro de aire, inyectado por debajo, fluidifica el material de la base y efectúa el secado mientras que el recubrimiento de polímero acrílico se rocía sobre ella. Se aplica preferiblemente una cantidad suficiente del material hidrófobo para obtener una predeterminada liberación controlada de dicho agente terapéutico activo cuando el sustrato revestido es expuesto a soluciones acuosas, por ejemplo fluido gástrico, teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéutico activo, la forma de incorporación del plastificante, etc. Después de recubrir con el material hidrófobo, opcionalmente se aplica un recubrimiento posterior de un formador de película, tal como Opadry® a los gránulos. Este recubrimiento se proporciona, si se hace, para reducir sustancialmente la aglomeración de los gránulos.

- 35 La liberación del agente terapéutico activo de la formulación de liberación controlada de la presente invención puede además influenciarse, es decir, ajustarse a un ritmo deseado, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más pasajes a través del recubrimiento. La proporción de material hidrófobo a

material soluble en agua es determinada por, entre otros factores, el ritmo de liberación requerido y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluyen materiales que pueden ser disueltos, extraídos o lixiviados del recubrimiento en el medio de uso.

- 5 Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos como hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la invención presente también pueden incluir agentes que promueven la erosión tales como almidón y gomas.

- 10 Los recubrimientos de liberación sostenida de la invención presente también pueden incluir materiales útiles para la fabricación de una lámina microporosa en el entorno de utilización, tales como policarbonatos que comprenden poliésteres lineales de ácido carbónico en los que el grupo carbonato se repite en la cadena del polímero.

El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable.

En ciertas realizaciones preferidas, se selecciona el agente modificador de la liberación de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

- 15 Los recubrimientos de liberación sostenida de la invención presente también pueden incluir un medio de salida que comprenda al menos un pasaje, orificio o similares. El pasaje puede ser formado por métodos tales como los revelados en los documentos de patente de los Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El pasaje puede tener cualquier forma tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

Formulaciones de gránulos de matriz

- 20 En otras realizaciones de la invención presente, la formulación de liberación controlada se obtiene mediante una matriz con un recubrimiento de liberación controlada, tal como se estableció anteriormente. La presente invención también puede utilizar una matriz de liberación controlada que ofrece tasas de disolución in vitro del opiáceo dentro de los intervalos preferidos y que libera opiáceos en una forma dependiente del pH o independiente del pH. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada serán dependientes del método utilizado para formar la matriz.

- 25 Por ejemplo, una matriz además del analgésico opiáceo y (opcionalmente) la COX-2 puede incluir:

Materiales hidrófobos y/o materiales hidrófilos, como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; la lista no pretende ser exclusiva y cualquier material hidrófobo farmacéuticamente aceptable o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que es capaz de proporcionar la liberación controlada del agente activo y que se funde (o ablanda en la medida necesaria para ser extruido) puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.

- 30 Hidrocarburos digeribles de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras, y alcohol estearílico; y glicoles de polialquileno.

- 35 De estos polímeros, se prefieren los polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO- éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre 1% y 80% (en peso) de por lo menos un material hidrófilo o un material hidrófobo.

Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, el hidrocarburo tiene preferentemente un punto de fusión de entre 25° C y 90° C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son preferibles. La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

- 40 Preferentemente, la forma de dosificación oral contiene hasta un 60% (en peso) de por lo menos un glicol de polialquileno.

El material hidrófobo preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de los ácidos acrílicos y metacrílicos, goma laca, zein, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la invención presente, el material hidrófobo es un

- 45 polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye pero no se limita a copolímeros del ácido acrílico y del ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina del ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida y poli(anhídrido del ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones el
- 50 material hidrófobo es seleccionado de materiales tales como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los anteriores.

Materiales hidrófobos preferidos son los insolubles en agua con más o menos pronunciadas tendencias hidrófilas y/o hidrófobas.

- Preferiblemente, los materiales hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión de aproximadamente 30° a 200° C aproximadamente, preferiblemente de aproximadamente 45° a aproximadamente 90° C. En concreto, el material
- 5 hidrófobo puede abarcar ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (como alcohol laurílico, miristílico estearílico, cetílico o preferentemente alcohol cetosteárico), ácidos grasos que incluyen pero no se limitan a ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos con esqueletos de hidrocarburos. Ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glycowax, cera de castor y cera de carnauba. Para los propósitos de
- 10 la invención presente, una sustancia similar a la cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30° C a aproximadamente 100° C.

- Materiales hidrófobos adecuados que pueden utilizarse con arreglo a la presente invención incluyen hidrocarburos digeribles, de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y aceites vegetales y ceras naturales y
- 15 sintéticas. Se prefieren hidrocarburos con un punto de fusión entre 25° y 90° C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son los preferidos en ciertas realizaciones. La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo digerible, de cadena larga.

- Preferiblemente, se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos en las formulaciones de la matriz. Si se incluye un material hidrófobo adicional, se selecciona preferentemente de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos,
- 20 alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen la cera de abejas, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esta lista no pretende ser exclusiva.

- Una matriz adecuada particular comprende al menos una hidroxialquil celulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆, preferiblemente C₁₄-C₂₂, y, opcionalmente, por lo menos un glicol de polialquilenos. La al menos una hidroxialquil celulosa es preferiblemente una hidroxialquil(C₁ a C₆) celulosa, tal como la hidroxipropil celulosa,
- 25 hidroxipropilmetil celulosa y, especialmente, hidroxietil celulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquil celulosa en la forma de dosificación oral actual será determinada, entre otras cosas, por la tasa exacta de liberación de opiáceos requerida. El al menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En las realizaciones particularmente preferidas de la forma de dosificación oral actual, sin embargo, el al menos un alcohol alifático es el alcohol cetílico o el alcohol cetosteárico. Se determinará la cantidad de el al menos un
- 30 alcohol alifático en la forma de dosificación oral actual, como anteriormente, por la tasa exacta de liberación del opiáceo requerida. También dependerá de si al menos un polialquilenglicol está actualmente presente o ausente en la forma de dosificación oral. En la ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral preferiblemente contiene entre 20% y 50% (en peso) de el al menos un alcohol alifático. Cuando al menos un polialquilenglicol está presente en la forma de dosificación oral, entonces el peso combinado de el al menos un alcohol alifático y el al menos un
- 35 polialquilenglicol preferiblemente constituye entre el 20% y 50% (en peso) de la dosis total.

- En una realización, la relación de, por ejemplo, la al menos hidroxialquil celulosa o resina acrílica al al menos un alcohol alifático/glicol de polialquilenos determina, hasta una considerable extensión, la velocidad de liberación de los opiáceos de la formulación. Es preferida una relación de la al menos una hidroxialquil celulosa al al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, con una relación de entre 1:3 y 1:4 siendo particularmente preferida.
- 40 El por lo menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o, lo que se prefiere, polietilenglicol. El peso molecular promedio de el al menos un polialquilenglicol se prefiere entre 1.000 y 15.000 especialmente entre 1.500 y 12.000.

Otra matriz de liberación controlada adecuada comprendería una alquil celulosa (especialmente etil celulosa), un alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

- 45 En otra realización preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de al menos dos materiales hidrófobos.

Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada puede también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudas para la granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

- 50 Procesos para preparar gránulos incorporados en una matriz

Con el fin de facilitar la preparación de una forma de dosificación oral de liberación controlada y sólida, según esta invención, puede utilizarse cualquier método de preparar una formulación de matriz conocido por aquellos versados en la materia. Por ejemplo la incorporación en la matriz puede realizarse, por ejemplo, por medio de (a) formar gránulos que comprendan al menos una hidroxialquil celulosa soluble en agua y un opiáceo o una sal de opiáceo; (b) mezclar los

gránulos que contienen la hidroxialquil celulosa con al menos un alcohol C₁₂-C₃₆ alifático; y (c) opcionalmente, comprimir y dar forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos son formados por granulación húmeda de la hidroxialquil celulosa/opiáceo con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua agregada durante el paso de granulación húmeda es preferiblemente de entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del opiáceo.

En todavía otras realizaciones alternativas, un agente para dar forma esférica, junto con el ingrediente activo puede ser manipulado para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (marca registrada de FMC Corporation). En esas realizaciones, además del ingrediente activo y el agente de formación de los esferoides, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, con baja viscosidad, son bien conocidos por los versados en la técnica farmacéutica. Sin embargo, se prefieren las hidroxialquil celulosas de cadena corta, tal como hidroxipropil celulosa. Además (o en su defecto) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, como un copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, o etil celulosa. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluirá un material hidrófobo tal como (a) una cera, ya sea sola o en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zein.

Matriz de extrusión fundida

También pueden prepararse matrices de liberación sostenida mediante técnicas de fundido-granulación o fundido-extrusión. En general, las técnicas de fundido-granulación implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo una cera, e incorporar un fármaco en polvo en ella. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo etil celulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo de cera fundida. Ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparados por técnicas de fusión-granulación se encuentran en el documento de patente de los Estados Unidos N° 4.861.598 asignada al solicitante de la presente invención

El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas insolubles en agua tipo cera que pueden mezclarse con una o más sustancias termoplásticas tipo cera que son menos hidrófobas que dichas una o más sustancias tipo cera insolubles en agua. Para lograr la liberación constante, las sustancias tipo cera individuales de la formulación debe ser sustancialmente no degradables e insolubles en líquidos gastrointestinales durante las fases iniciales de la liberación. Sustancias útiles de cera insolubles en agua pueden ser las que tienen una solubilidad en agua que es menor de aproximadamente 1: 5.000 (p/p).

Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudas de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada.

Además de los ingredientes, una matriz de liberación sostenida que incorpora multiparticulados de fusión - extrusión puede también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudas de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta cerca del 50% en peso de los particulados si se desea.

Ejemplos concretos de vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes que pueden ser usados para formular las formas de dosificación oral se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Multiparticulados de extrusión fundidos

La preparación de una matriz de fusión - extrusión adecuada según la invención presente puede, por ejemplo, incluir los pasos de mezclar el analgésico opiáceo, junto con por lo menos un material hidrófobo y preferiblemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea luego se calienta a una temperatura suficiente para al menos ablandar la mezcla lo suficiente como para extruir la misma. La mezcla homogénea resultante se extruye entonces para formar filamentos. El extruido es preferiblemente enfriado y cortado en multiparticulados por cualquier medio conocido en la técnica. Los filamentos se enfrían y cortan en multiparticulados. Los multiparticulados entonces se dividen en dosis unitarias. El extruido preferiblemente tiene un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y proporciona liberación sostenida del agente terapéutico activo para un período de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

Un procedimiento opcional para la preparación de las extrusiones fundidas de la invención presente incluye cargar una cantidad conocida directamente en un extrusor de un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo y un aglutinante opcional; calentar hasta su mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea para así formar filamentos; enfriar los filamentos que contienen la mezcla homogénea; cortar los filamentos en partículas con un tamaño de

aproximadamente 0,1 mm a 12 mm; y dividir dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se lleva a cabo un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

- El diámetro de la apertura del extrusor o puerto de salida también puede ajustarse para variar el grosor de los filamentos de extrusión. Además, la parte de salida del extrusor no necesita ser redonda; puede ser alargada, rectangular, etc. Los filamentos existentes pueden reducirse a partículas usando un cortador de alambre caliente, guillotina, etc.

- El sistema multiparticulado extruido fundido puede ser, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o pelets dependiendo del orificio de salida del extrusor. Para los propósitos de la presente invención, los términos "multiparticulado(s) extruido(s) fundido(s)", "sistema(s) multiparticulado(s) de extruido fundido" y "partículas extruidas fundidas" se refieren a una pluralidad de unidades, preferiblemente dentro de un intervalo de tamaño similar y/o forma y que contiene uno o más agentes activos y uno o más excipientes, preferentemente incluyendo un material hidrófobo como se describe en este documento. En este sentido, los multiparticulados extruidos fundidos estarán en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud y tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, debe entenderse que los multiparticulados extruidos fundidos pueden tener cualquier forma geométrica dentro de esta gama de tamaño. Por otra parte, la extrusión puede simplemente ser cortada en la longitud deseada y dividida en dosis unitarias del agente terapéutico activo sin necesidad de un paso de esferonización.

En una realización preferida, se preparan formas de dosificación oral para incluir una cantidad eficaz de multiparticulado extruido fundido dentro de una cápsula. Por ejemplo, un conjunto de multiparticulados extruidos fundidos puede colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando se ingieren y ponen en contacto con el líquido gástrico.

- En otra realización preferida, una cantidad adecuada del extruido multiparticulado se comprime en un comprimido oral usando los equipos convencionales de comprimir usando técnicas estándar. También se describen técnicas y composiciones para hacer comprimidos (comprimido y moldeado), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593, (1980).

- En todavía otra realización preferida, el extruido puede ser dado forma en comprimidos como se establece en el documento de patente de los Estados Unidos N° 4.957.681 (Klimesch, et. al.), descrito en más detalle anteriormente.

- Opcionalmente, los sistemas multiparticulados extruidos fundidos o comprimidos de liberación sostenida pueden ser recubiertos, o la cápsula de gelatina puede ser posteriormente recubierta, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Tales recubrimientos preferiblemente incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 por ciento, aunque el recubrimiento puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del compuesto analgésico opiáceo particular utilizado y de la tasa de liberación deseada, entre otras cosas.

- Las formas de dosificación unitarias extruidas fundidas de la presente invención pueden incluir además combinaciones de multiparticulados extruidos fundidos que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos descritos anteriormente antes de ser encapsulados. Además, las formas de dosificación unitaria también pueden incluir una cantidad de un agente terapéutico activo de liberación inmediata para un efecto terapéutico rápido. El agente terapéutico activo de liberación inmediata puede ser incorporado, por ejemplo, como pelets separadas dentro de una cápsula de gelatina, o puede estar revestido en la superficie de los multiparticulados después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o incorporada en matriz). Las formas de dosificación unitarias de la invención presente también pueden contener una combinación de gránulos de liberación controlada y multiparticulados de matriz para lograr el efecto deseado.

- Las formulaciones de liberación sostenida de la invención presente preferentemente liberan lentamente el agente terapéutico activo, por ejemplo, cuando se ingieren y exponen a líquidos gástricos y luego a líquidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones de extrusión - fusión de la invención puede ser alterado, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, de material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante en relación con el material hidrófobo, por la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etc..

- En otras realizaciones de la invención el material extruido fundido está preparado sin la inclusión del agente terapéutico activo que se agrega más tarde al extruido. Tales formulaciones normalmente tendrán el agente terapéutico activo mezclado junto con el material de la matriz de extruido y luego la mezcla será comprimida con el fin de proporcionar una formulación de liberación lenta. Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéutico activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. No deben interpretarse como que limiten las reivindicaciones en manera alguna.

- Una comparación directa de las propiedades antagonistas competitivas de la naltrexona tras su coadministración con diferentes agonistas opiáceos no se ha realizado antes de la invención presente según el conocimiento de los inventores. Sin embargo se han realizado estudios de intervalos de dosis evaluando las propiedades del antagonista opiáceo en sujetos que recibieron enfrentamientos a la heroína o a la morfina. En general, la administración previa de 50 mg de naltrexona 24 horas antes del enfrentamiento a 25 mg de heroína intravenosa completamente bloqueó o atenuó los efectos agonistas opiáceos. Véase, Gonzalez JP, Brogden RN. "Naltrexone: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence". *Drugs* 1988; 35:192-213; Resnick RR, Valavka J. Freedman AM. Thomas M. "Studies of EN-1639A (Naltrexone): A New Narcotic Antagonist". *Am. J. Psychiatry* 1974; 131:646-650.

Ejemplo 1

- En el ejemplo 1, se llevó a cabo un estudio randomizado, simple ciego, controlado con placebo, de dosis única de cuatro vías cruzado, que evaluó si una solución oral de 6,4 mg de naltrexona bloquearía las propiedades agonistas opiáceas de 15 mg de hidrocodona en 6 voluntarios normales, sanos. La población del estudio incluyó sólo hembras porque observaciones anteriores habían indicado que las hembras tienen una mayor sensibilidad a los efectos agonistas de los opiáceos, en comparación con los varones. Los cuatro tratamientos fueron HYIR/APAP (2 comprimidos de 7,5 mg de hidrocodona y 750 mg de paracetamol, Vicodin ES®) y 3,2 mg de solución oral de naltrexona, HYIR/APAP (2x 7,5 mg) y 6,4 mg de solución oral de naltrexona, HYIR comprimidos del comparador (2 x 750 mg comprimidos de Trilisate®) y solución oral de naltrexona (placebo), y HYIR/APAP (2 comprimidos de Vicodin ES®) y solución oral de naltrexona (placebo). Todos los tratamientos fueron administrados en condiciones de ayunas. Un período de lavado de 48 horas ocurrió entre las dosis. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a cuatro secuencias de tratamiento de los cuatro grupos de tratamiento. Los sujetos se registraron para las pruebas la noche antes de la primera dosis y permanecieron confinados allí hasta terminación de la evaluación de 24 horas después de la última dosis. Las medidas de seguridad consistieron en los informes de eventos adversos, signos vitales, valores anormales del laboratorio, examen físico anormal y resultados del ECG. También se evaluaron los parámetros farmacodinámicos (tamaño de la pupila y cuestionario modificado del efecto específico del fármaco).

Tratamientos de la prueba

Los cuatro tratamientos fueron los siguientes:

- 30 Comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata (2 x 7,5 mg) y 3,2 mg de solución oral de naltrexona.
Comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata (2 x 7,5 mg) y 6,4 mg de solución oral de naltrexona.
Comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata del comparador y solución oral de naltrexona placebo.
Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona placebo (2 x 7,5 mg) y solución oral de naltrexona placebo.

Productos de la prueba

- 35 Los productos evaluados en este estudio incluyen Vicodin ES® (bitartrato de hidrocodona 7,5 mg y paracetamol 750 mg, Knoll Pharmaceuticals), Trilisate® (trisalicilato de colina y magnesio 750 mg, Purdue Frederick) que sirvió como el comparador y polvo de naltrexona. Vicodin ES® se seleccionó como el tratamiento activo, puesto que la porción de paracetamol dentro de este producto se espera que no tenga ningún efecto sobre el sistema nervioso central o medición de la pupila. El trilisato fue seleccionado para ser utilizado como el "comparador" ya que su aspecto físico es similar al de Vicodin ES® y no tiene ningún efecto sobre el sistema nervioso central o la medición pupilar. Se seleccionó la formulación de naltrexona en polvo en lugar de la formulación de comprimidos comercialmente aprobada (Revia® comprimidos de 50 mg, DuPont) para mejorar la precisión total en la preparación de la solución oral. Un farmacéutico de investigación in situ reconstituyó la solución oral a partir de la naltrexona en polvo en un ambiente estéril utilizando técnicas farmacéuticas apropiadas. Polvo de naltrexona (Mallinckrodt Chemical) fue utilizado para formular la solución de naltrexona. Soluciones individuales de stock de naltrexona se prepararon con una modificación del método propuesto por Tsang y Holtsman. Tsang BK., Holtsman R. "Room temperature Stability of Liquid Naltrexone" *Anesthesiology* 1995;83:A864, incorporado en este documento para referencia. Inmediatamente antes (<60 minutos) de cada periodo de dosificación, se preparó una solución madre de naltrexona pesando 32 mg y 64 mg de polvo de naltrexona. Cada una de estas porciones fue disuelta en 50 ml de agua destilada y 50 ml de almíbar, (simple syrup, NF) para un volumen final de 100 ml. La concentración de las soluciones finales fue de 0,32 mg/ml (32 mg/100 ml) y 0,64 mg/ml (64 mg/100 ml), respectivamente. Estas concentraciones permitieron administrar el mismo volumen (10 ml) de solución oral de naltrexona durante cada período de dosificación. La solución oral de naltrexona placebo se preparó con el mismo vehículo que la solución activa. La adición de un agente amargo, Bitterguard (benzoato de denatonio, NF) polvo, se añadió para proporcionar un sabor similar a la solución activa.

Mediciones farmacodinámicas

a. Tamaño de la pupila medida por pupilometría.

- Se realizaron mediciones del diámetro pupilar con la cámara Polaroid CU-5 con lentes de 75 mm y flash de anillo electrónico incorporado usando Polacolor ER 669 instant pack film. Este método ha llegado a ser aceptado como una forma precisa y segura para estudiar pupilas y es visto comúnmente como que es superado únicamente por la técnica de pupilometría de televisión infrarroja (una técnica más versátil y sofisticada, pero también mucho más cara y engorrosa). El método de Polaroid CU-5 se dice que es preciso hasta 0,1 milímetros. Véase, Czarnecki JS, Pilley SF, Thompson HS. "The Use of Photography in the Clinical Evaluation of Unequal Pupils". *Canad. J. Ophthal.* 1979; 14:297-302; por la presente incorporado como referencia.
- Los diámetros de la pupila se midieron como sigue: la cámara se modificó cubriendo dos pequeñas secciones del flash del anillo a las 3 y 9 en punto de forma que el reflejo corneal del flash no obscureciera el margen pupilar horizontal. La cámara se centró en frente de la cara del sujeto con marco de 3 pulgadas contra los extremos orbitales laterales y los ojos ocupando la parte superior del campo (para minimizar la desviación de la mirada hacia arriba). Se pidió al sujeto que mirara justo por encima de la cámara y que se fijara en un objetivo no acomodaticio a la distancia, reduciendo así el reflejo cercano. Con la voluntaria fijándose en la distancia, se tomó la foto. Todas las fotos se tomaron con luz ambiente constante. La latencia pupilar fue tal que el flash no afectó el diámetro pupilar. Ocurre constricción tónica de la pupila después del flash, pero es de corta duración; por lo tanto, no interfería con las medidas necesarias para esta prueba. Véase, Smith SA, Dewhist RR. "A Single Diagnostic Test for Pupillary Abnormality in Diabetic Autonomic Neuropathy". *Diabetic Medicine* 1988; 3:38-41; incorporado en este documento como referencia. El desarrollo de la foto durante la longitud de tiempo recomendado (aproximadamente un (1) minuto, variando con la temperatura ambiente) producirá una fotografía uno a uno de la cara media de las voluntarias, con las pupilas en el borde superior de la foto. El diámetro horizontal de la pupila se mide después usando una lupa simple con un retículo construido en la misma calibrado a 0,1 milímetro. Solo el ojo izquierdo se usó para medir los efectos pupilares en cada periodo de tiempo especificado en el protocolo.
- b. Cuestionario del efecto del fármaco específico modificado. El cuestionario es una modificación del cuestionario de 22 artículos usado por Jasinski y Preston. Véase, Jasinski DR. "Assessment of the Abuse Potencial of Morphine-Like Drugs (methods used in man)." En: *Drug Addition I* (Martin, W.R. editor), 1997:197-258. Springer-Verlag, New York; Preson KL, Jasinski DR, Testa M. "Abuse Potential and Pharmacological Comparison of Tramadol and Morphine". *Drug and Alcohol Dependence* 1991; 27:7-17. El cuestionario presente consistió en 10 artículos evaluados por el sujeto 10 minutos antes del muestreo de sangre. Los artículos se refieren a signos de los fármacos agonistas opiáceos y fue como sigue:
- Preguntas para el sujeto: 1) ¿siente algún efecto de los fármacos?, 2) ¿siente que le pica la piel?, 3) ¿se siente relajado?, 4) ¿se siente con sueño?, 5) ¿se siente borracho?, 6) ¿se siente nervioso?, 7) ¿se siente lleno de energía?, 8) ¿siente que necesita hablar?, 9) ¿siente malestar del estómago?, 10) ¿se siente mareado?. El sujeto valoró después la pregunta colocando una marca vertical a lo largo de la escala analógica visual de 100 mm (VAS) anclada en un extremo por "no en absoluto" y en el otro extremo por "una barbaridad".
- Se midió el tamaño de la pupila del ojo izquierdo en la línea de base (dentro de los 30 minutos antes de la dosificación), y a 0, 5, 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosis y el sujeto evaluó la puntuación del efecto del fármaco sobre una escala analógica visual en el cuestionario del efecto del fármaco especificado modificado ("MSDEQ") en la línea de base, y a 0,5, 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosis.
- Gráficos independientes para las once respuestas (preguntas MSDEQ y medición del diámetro pupilar) versus la dosis de naltrexona fueron examinados visualmente y estadísticamente para determinar la dosis eficaz nominal de la naltrexona en combinación con la dosis de hidrocodona usada en el estudio.

- Los eventos adversos informados fueron los comúnmente asociados con la administración de analgésicos opiáceos, y la mayoría fueron clasificados como "suaves". Ningún evento adverso grave ni muertes ocurrieron, y ningún paciente fue discontinuado del estudio como consecuencia de efectos adversos.

Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2.

- La figura 1 muestra el antagonismo de la naltrexona al "efecto del fármaco" VAS (escala analógica visual) inducido por hidrocodona. Esto se refiere a la primera pregunta del cuestionario modificado del efecto del fármaco específico que preguntó a los sujetos "¿siente algún efecto del fármaco?". Los resultados sugieren que hay un efecto dependiente de la dosis para naltrexona; aumentando la dosis de naltrexona redujo el "efecto del fármaco" del VAS para hidrocodona. La dosis de 6,4 mg de naltrexona antagonizó los efectos de una dosis de 15 mg de hidrocodona en un grado mayor que la dosis de 3,2 mg de naltrexona. El efecto opiáceo de la hidrocodona no fue totalmente bloqueado por la dosis de 6.4 mg de naltrexona. La figura 2 muestra el antagonismo de la naltrexona a la constricción pupilar inducida por la hidrocodona. Estos resultados también sugieren un efecto dosis-respuesta para la naltrexona; el aumento de la dosis de naltrexona causó menos constricción pupilar en sujetos que habían recibido 15 mg de hidrocodona. La dosis de 6,4 mg de

naltrexona antagonizó la constricción pupilar inducida por la hidrocodona en mayor grado que la dosis de 3,2 mg de naltrexona. La constricción pupilar de la hidrocodona no fue completamente bloqueada por la dosis de 6,4 mg de naltrexona. La menor cantidad de constricción pupilar se produjo en el grupo placebo. La hidrocodona más el grupo placebo de naltrexona experimentó la constricción pupilar mayor y por lo tanto, tuvo las mediciones menores para el diámetro pupilar.

Ejemplo 2

En el ejemplo 2 se llevó a cabo un estudio simple ciego, al azar, cruzado, de diez periodos, que evaluó la proporción de naltrexona oral a hidrocodona oral que minimizaría nominalmente los efectos agonistas opiáceos en mujeres voluntarias normales, sanas. Veintiún sujetos se enrolaron en el estudio, y 16 completaron el estudio. Los diez tratamientos incluyeron HYIR/APAP (2 comprimidos de hidrocodona 7,5 mg y paracetamol 750 mg por comprimido, Vicodin ES®) con las siguientes dosis de solución oral de naltrexona: 0,4 mg/10 ml, 0,8 mg/10 ml, 1,6 mg/10 ml, 3,2 mg/10 ml, 4,8 mg/10 ml, 6,4 mg/10 ml, 9,6 mg/10 ml, 12,8 mg/10 ml, y solución oral de naltrexona placebo, así como comprimidos de comparación de hidrocodona de liberación inmediata (comprimidos de Trilisato® 2 x 750 mg) con solución oral de naltrexona placebo. Todos los tratamientos fueron suministrados en condiciones de ayuno. Un periodo de lavado de 48 horas ocurrió entre las dosis. Los sujetos fueron asignados al azar para diez secuencias de tratamiento de los diez grupos tratados. Los sujetos se registraron para las pruebas la noche antes de la primera dosis y permanecieron confinados allí hasta terminación de la evaluación de 24 horas después de la última dosis. Las medidas de seguridad consistieron en los informes de eventos adversos, signos vitales, valores anormales del laboratorio, examen físico anormal y resultados del ECG. Se obtuvieron los valores de los niveles del plasma de hidrocodona, naltrexona y 6β-naltrexol y se evaluaron y analizaron los valores de los parámetros farmacocinéticos. Los valores farmacodinámicos (tamaño de la pupila y cuestionario modificado específico del efecto del fármaco) fueron también evaluados.

Regimen de dosificación

El régimen de dosificación fue como sigue:

Comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata comparador (placebo) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (placebo) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos 1 a 10 siguiendo un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis.

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (placebo) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos de 1 a 10, tras un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis;

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (0,4 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos de 1 a 10, tras un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas, adicionales después de la dosis.

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (0,8 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos de 1 a 10, tras un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas, adicionales después de la dosis.

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (1,6 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos de 1 a 10, tras un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas, adicionales después de la dosis.

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (3,2 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos de 1 a 10, tras un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas, adicionales después de la dosis.

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (4,8 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis;

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (6,4 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis;

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (9,6 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en periodos 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis;

Comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) fueron administrados con 10 ml de solución oral de naltrexona (12,8 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en períodos 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosis;

- 5 Los sujetos observaron un ayuno de 8 horas antes y se ayunó durante cuatro (4) horas después de cada administración de la dosis del fármaco asignado en cada día de dosificación. Se obtuvo una muestra de sangre de línea de base (para concentraciones plasmáticas de hidrocodona, naltrexona y 6-β-naltrexol) antes de la administración (dentro de 30 minutos) de la dosis inicial (0 h) y a 0,5, 1, 2, 4, 6 y 9 horas después de la dosis.

- 10 Todas las muestras se recolectaron dentro de ± 2 minutos de la hora programada. Las mediciones de los siguientes parámetros farmacodinámicos fueron hechas antes de tomar muestras de sangre al inicio del estudio (dentro de 30 minutos antes de la dosificación) y a 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas y 9 horas después de la dosis.

- 15 Inmediatamente antes de cada período de dosificación, se prepararon 8 soluciones madre individuales de naltrexona pesando 4, 8, 16, 32, 48, 64, 96 y 128 mg de polvo de naltrexona. Cada una de estas porciones fueron disueltas en 50 ml de agua destilada y 50 ml de almíbar. Las soluciones finales fueron de 100 ml a una concentración de 0,04, 0,08, 0,16, 0,32, 0,48, 0,96 y 1,28 mg/ml. Estas concentraciones permitieron que el mismo volumen de la solución de naltrexona (10 ml) se administrará durante cada período de dosificación. La solución del placebo de naltrexona fue preparada en el mismo vehículo que la solución activa. La adición de un agente amargo, polvo de Bitterguard (benzoato de denatonio), se agregó para proporcionar un sabor similar a la solución activa.

Medidas farmacodinámicas

- 20 Las medidas farmacodinámicas del ejemplo 2 fueron obtenidas según los procedimientos establecidos con respecto al ejemplo 1 anterior.

- 25 El promedio de la puntuación de VAS del "efecto del fármaco" y el diámetro de la pupila a lo largo del tiempo para cada uno de los tratamientos se presentan en las figuras 3 y 4, respectivamente. En general, la administración de la dosis única de hidrocodona de liberación inmediata / paracetamol ("HYIR / APAP") con dosis en aumento de naltrexona (intervalo de 0 mg a 12,8 mg) resultó en una disminución general en el "efecto del fármaco" en la puntuación de VAS y disminución de la contracción pupilar. Las figuras 5 y 6 presentan el promedio de la puntuación máxima correspondiente del "efecto del fármaco" de VAS ($IC \pm 95\%$) y promedio del diámetro mínimo de la pupila ($IC \pm 95\%$) frente al logaritmo de cada una de las dosis de naltrexona. Ambas figuras sugieren una relación dosis-respuesta con el efecto de la pupila demostrando una mayor relación dosis respuesta comparada con la respuesta de VAS del "efecto del fármaco".

- 30 Los resultados sugieren que incluso con la inclusión de la naltrexona de 0,4 mg, hubo una disminución de los efectos farmacológicos de la dosis de hidrocodona. Aproximadamente 0,4 mg de naltrexona mínimamente antagonizaron la dosis de 15 mg de hidrocodona. Dosis por encima de los 0,4 mg de naltrexona empezaron a mostrar una disminución creciente del efecto de la dosis de hidrocodona.

- 35 Los eventos adversos informados fueron los comúnmente asociados con la administración de analgésicos opiáceos, y la mayoría fueron clasificados como "suaves". Un total de cinco sujetos (5/21) suspendieron el estudio. Tres sujetos suspendieron debido a eventos adversos. Dos de estos sujetos experimentaron eventos adversos, que fueron clasificados como no graves. Uno de estos sujetos desarrolló anemia que fue clasificada como seria y requirió de terapia de hierro. Otros dos sujetos fueron discontinuados del estudio porque sus médicos sentían que había información en su historial médico que no hizo posible para ellos participar. Ninguna muerte ocurrió en el presente estudio.

- 40 En general, la administración de una dosis única de 15 mg de comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata con dosis aumentadas de naltrexona en solución oral (intervalo de 0 mg - 12,8 mg) ocasionó una disminución total de la puntuación de VAS del "efecto del fármaco" y un aumento en el diámetro de la pupila.

Ejemplo 3

- 45 El ejemplo 3 presenta los resultados de un estudio que evaluó la abstinencia precipitada en voluntarios dependientes de morfina que recibieron comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata y solución oral de naltrexona. El estudio fue un estudio de dosis en aumento de naltrexona controlada con placebo, simple ciego, monodosis, en sujetos físicamente dependiente de opiáceos. Los sujetos experimentales (5) eran dependientes de opiáceos, según se determinó por enfrentamiento de Narcan, puntuaciones del índice de gravedad de la adicción, examen físico, observación y resultados del cribado de los fármacos en orina, y actualmente no buscaban tratamiento para su adicción. Para evaluar la abstinencia precipitada tras la coadministración de hidrocodona de liberación inmediata y naltrexona, una dosis de 30 mg de hidrocodona de liberación inmediata fue seleccionada para simular un nivel de dosis utilizado por individuos que abusan de la hidrocodona. Se trata también de una dosis que es considerada como equianalgésica para otros opiáceos usados generalmente en los pacientes que no han tomado opiáceos. La potencia analgésica relativa de la hidrocodona se cree que es similar a la de la oxycodona y aproximadamente dos veces la de la morfina oral.

Tratamientos de prueba

Los tratamientos fueron los siguientes:

- Comprimidos de liberación inmediata (HYIR/AP AP) Hidrocodona/paracetamol 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) y dosis en aumento de las soluciones orales de naltrexona 0, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg y 2,0 mg. Comprimidos de
- 5 Hidrocodona/paracetamol de liberación inmediata (HYIR/APAP) de 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) y solución oral de naltrexona placebo. La solución de naltrexona oral y la solución placebo se prepararon de acuerdo con los ejemplos 1-2.

- Los sujetos fueron estabilizados durante 5 días mediante la administración de 15 mg de sulfato de morfina intramuscular a intervalos regulares: 6 y 10 de la mañana y 4 y 10 de la tarde diariamente. 15 mg de sulfato de morfina intramuscular es equivalente a 30 mg de hidrocodona administrada por vía oral. Los medicamentos del estudio se administraron
- 10 después de la estabilización a las 10 de la mañana en los días de dosificación de la medicación del estudio, y se realizaron observaciones durante las siguientes seis horas. Después de seis horas, si no se observó el síndrome de abstinencia precipitada, se reanudó la administración intramuscular de 15 mg de sulfato de morfina con la dosis de las 4 de la tarde. Los sujetos fueron estabilizados 48 horas antes de la próxima administración del fármaco del estudio. Después de cada tratamiento (1-4), si no se observó abstinencia precipitada, el sujeto recibió el medicamento del
- 15 estudio del siguiente tratamiento en el siguiente orden ascendente:

Tratamiento N° 1: HYIR/APAP comprimidos 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con la solución oral placebo de naltrexona (10 ml) a aproximadamente las 10:00 del día de dosificación después de 8 horas de ayuno. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosificación.

- Tratamiento N° 2: HYIR/APAP comprimidos 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con 0,25 mg de naltrexona en
- 20 solución oral (10 ml) a aproximadamente las 10:00 del día de dosificación después de 8 horas de ayuno. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosificación.

Tratamiento N° 3: HYIR/APAP comprimidos 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con 0,5 mg de naltrexona en solución oral (10 ml) a aproximadamente las 10:00 del día de dosificación después de 8 horas de ayuno. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosificación.

- Tratamiento N° 4: HYIR/APAP comprimidos 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con 1,0 mg de naltrexona en
- 25 solución oral (10 ml) a aproximadamente las 10:00 del día de dosificación después de 8 horas de ayuno. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosificación.

- Tratamiento N° 5: HYIR/APAP comprimidos 30 mg (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con 2,0 mg de naltrexona en
- 30 solución oral (10 ml) a aproximadamente las 10:00 del día de dosificación después de 8 horas de ayuno. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas adicionales después de la dosificación.

- Se recolectaron muestras de sangre 0,5 horas antes de la dosificación y a 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la dosificación. Se obtuvieron medidas del diámetro de la pupila usando un pupilómetro PupilsScan grabado en milímetros al milímetro más cercano. Hubo un período de lavado de 48 horas después de cada período de prueba. Cuatro sujetos completaron el estudio, uno de los sujetos se eliminó. El efecto de naltrexona fue una leve abstinencia (síntomas de
- 35 abstinencia) a 1 y 2 mg.

El protocolo fue modificado y doce sujetos experimentales participaron en el protocolo, que era idéntico al estudio mencionado excepto por la mayor proporción de naltrexona. Las dosis de naltrexona en el protocolo revisado fueron 0, 1, 2, 4 y 8 mg. Ocho de los sujetos experimentales completaron el estudio, mientras que cuatro se retiraron.

- Se monitorizaron los signos vitales de cada sujeto y los sujetos fueron monitorizados por signos y síntomas de
- 40 abstinencia de opiáceos. Los signos de abstinencia incluyen congestión o rinorrea, lacrimo, bostezos, sudoración, temblores, vómitos, piloerección, midriasis, irritabilidad y agitación. Los síntomas de abstinencia incluyen sensación de cambio de temperatura, dolor de las articulaciones, huesos o músculos, calambres abdominales, hormigueo de la piel, náusea y el informe del sujeto de la experiencia subjetiva de los síntomas mencionados anteriormente.

- Para proporcionar una medida de la experiencia subjetiva de la combinación de fármacos, los sujetos respondieron a cuestionarios durante todo el período del estudio. Las respuestas a las preguntas se clasificaron en la escala analógica visual como se describe en el ejemplo 1. Las experiencias subjetivas que fueron evaluadas fueron como se indica a continuación: gusta/no gusta el fármaco, la capacidad de percibir el efecto del fármaco, sudoración, inquietud, agitación, ojos lacrimosos, carne de gallina, malestar estomacal, congestión nasal, somnolencia, frío, calor, dolor muscular, tensión o relajación, confusión, temor, irritabilidad, locuacidad, sensaciones de síndrome de abstinencia, sensaciones
- 50 de mareo. Los sujetos eran también observados en cuanto a los siguientes síntomas: bostezar, rascarse, relajación, congestión nasal, irritabilidad, abstinencia. Además la presión arterial, pulso, ritmo respiratorio, tamaño de la pupila y temperatura corporal fue monitorizados.

A continuación se presentan los datos de cinco de los sujetos. Las figuras 7A-C ilustran las puntuaciones promedio de los cuestionarios para la percepción subjetiva de la hidrocodona, trazados como una función del tiempo después de la administración y como función de la dosis de naltrexona. La figura 7A muestra la capacidad de los sujetos para sentir el efecto de la hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona. Las figuras 7B y 7C ilustran las experiencias subjetivas de los sujetos favorables o desfavorables con hidrocodona en presencia de diferentes cantidades de naltrexona, respectivamente.

Las figuras 8A y B ilustran las puntuaciones promedio de la percepción subjetiva de los efectos de la hidrocodona, representadas como una función del tiempo después de la administración y en función de la dosis de naltrexona. La figura 8A ilustra la percepción del síndrome de abstinencia de los sujetos del efecto de la hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona. La figura 8B ilustra la experiencia subjetiva de enfermedad en presencia de diferentes cantidades de naltrexona. La figura 9A ilustra el efecto sobre el tamaño de la pupila con la hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona. La figura 9B ilustra la magnitud aparente del síndrome de abstinencia del efecto de la hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona, desde la perspectiva del observador.

Las figuras 10A-C presentan las áreas bajo las curvas que se presentan en las figuras 7 A-C, integradas en el período de observación de 6 horas, en función de la dosis de naltrexona y el 95 % de niveles de confianza para la respuesta al placebo de naltrexona (30 mg de hidrocodona, 0 mg de naltrexona). La figura 10A ilustra que hasta 8 mg de naltrexona no elimina la capacidad del sujeto para percibir el efecto de la hidrocodona: el AUC determinado experimentalmente (0 a 6 horas) observado para cada dosis de naltrexona se encuentra totalmente dentro de los límites de confianza del 95% para la respuesta del placebo de naltrexona. La figura 10 B ilustra el AUC (0 a 6 horas) para la experiencia subjetiva favorable de sujetos a la hidrocodona como una función de la dosis de naltrexona. La figura 10B ilustra que la experiencia subjetiva favorable disminuye para > 1 mg de naltrexona, esto es, el AUC determinado experimentalmente (0 a 6 horas) disminuyó por debajo de los límites de confianza del 95% para el placebo de la naltrexona a aproximadamente 1 mg de naltrexona.

La figura 10 C ilustra que la experiencia subjetiva desfavorable se aumenta para <1 mg de naltrexona esto es, el AUC determinado experimentalmente (0 a 6 horas) aumentó por debajo de los límites de confianza del 95% para el placebo de la naltrexona a aproximadamente 1 mg de naltrexona.

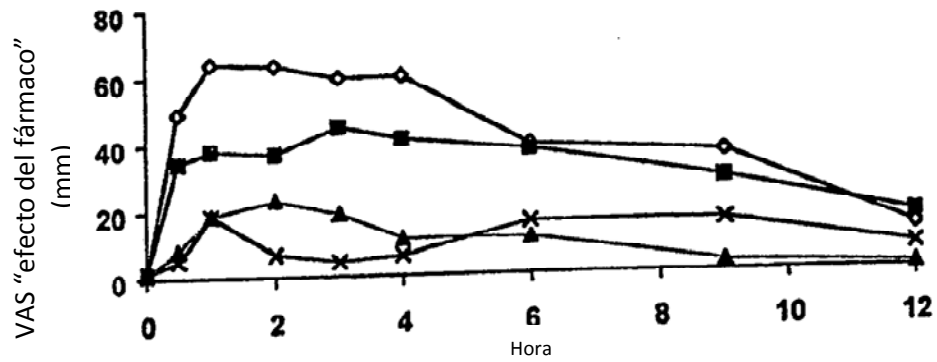
Las figuras 11A-C presenta las áreas bajo las curvas presentadas en las figuras 8A-B y figura 9A, integradas en el período de observación de 6 horas, como una función de la dosis de naltrexona y los niveles de confianza del 95% para la respuesta placebo de naltrexona (30 mg de hidrocodona, 0 mg de naltrexona). La figura 11A ilustra el AUC (0 a 6 horas) para la experiencia subjetiva de abstinencia en presencia de diferentes cantidades de naltrexona. La figura 11A demuestra que dosis de naltrexona mayores de aproximadamente 0,75 mg resultan en experiencia subjetiva de enfermedad: el AUC determinado experimentalmente (0 a 6 horas) observado en la figura 8A para cada dosis de naltrexona aumenta por encima de los límites de confianza del 95% para la respuesta placebo de naltrexona a aproximadamente 0,75 mg de naltrexona. La figura 11B ilustra el AUC (0 a 6 horas) para la percepción del sujeto de enfermedad en presencia de diferentes cantidades de naltrexona. La figura 11B demuestra que dosis de naltrexona mayores de aproximadamente 0,75 mg resultan en la experiencia subjetiva de enfermedad: el AUC determinado experimentalmente (0 a 6 horas) observada en la Figura 8B para cada dosis de naltrexona aumenta por encima del 95% de los límites de confianza para la respuesta placebo de naltrexona a aproximadamente 0,75 mg de naltrexona. La figura 11 C ilustra el AUC (0 a 6 horas) del cambio en el tamaño de la pupila determinado experimentalmente como función de la dosis de naltrexona. La figura 11C demuestra que hasta 8 mg de naltrexona no elimina el efecto de miosis de la hidrocodona: la AUC (0 a 6 horas) determinada experimentalmente observada en la figura 9 A para cada dosis de naltrexona cae enteramente dentro de los límites de confianza del 95% para la respuesta placebo de la naltrexona.

El estudio clínico demuestra que la hidrocodona, en combinación con la naltrexona tiene un comienzo de $<0,5$ horas, picos dentro de 0,5 a 1 hora y está marcadamente disminuida dentro de 3 a 4 horas. Se observó una curva de dosis respuesta achatada. La adición de la naltrexona disminuyó la experiencia subjetiva favorable a la hidrocodona, aumentó la experiencia subjetiva de desagrado para la hidrocodona y aumentó la experiencia subjetiva de mareo y de abstinencia de los efectos de la hidrocodona. Estas experiencias son claramente aversivas.

REIVINDICACIONES

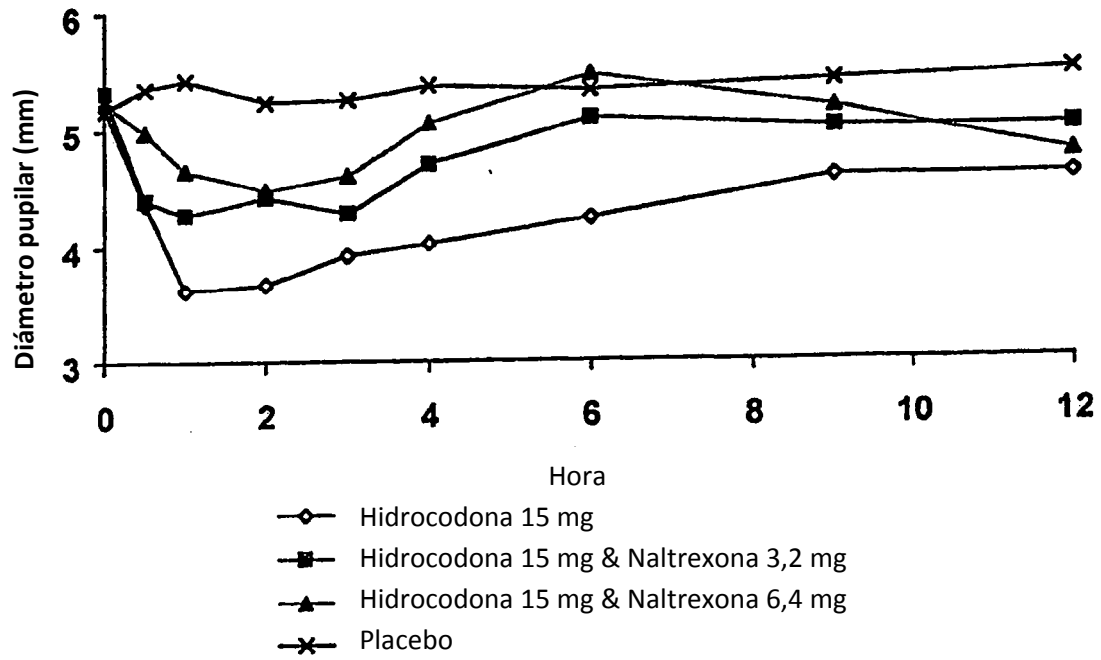
1. Una forma de dosificación oral para uso en el tratamiento del dolor mientras que se reduce o previene el abuso oral de la formulación oral de opiáceo, en donde la forma de dosificación oral comprende una cantidad por vía oral analgésicamente eficaz de un agonista opiáceo, en donde el agonista opiáceo se selecciona del grupo que consiste en morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona y mezclas de los mismos, y un antagonista opiáceo, en donde el antagonista opiáceo es la naltrexona, la relación de antagonista opiáceo a agonista opiáceo proporciona un producto de combinación que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que es aversivo en seres humanos físicamente dependientes cuando se administra a la misma dosis o en una dosis mayor que la dosis prescrita generalmente de los agonistas opiáceos.
2. La forma de dosificación oral para uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad de antagonista incluida en la forma de dosificación oral causa una experiencia aversiva en adictos físicamente dependientes que toman aproximadamente 2-3 veces la dosis de opiáceo normalmente prescrita.
3. La forma de dosificación oral para uso según la reivindicación 1, en donde el agonista opiáceo es la hidrocodona.
4. La forma de dosificación oral para uso según la reivindicación 3, en donde la relación de naltrexona a hidrocodona es de 0,03:1 a 0,27:1.
5. La forma de dosificación para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además incorporar en dicha forma de dosificación oral un fármaco adicional no opiáceo seleccionado del grupo que consiste en un AINE, un inhibidor de la COX-2, paracetamol, aspirina, un antagonista de los receptores NMDA, un medicamento que bloquea una de las principales consecuencias intracelulares de la activación del receptor NMDA, un antitussivo, un expectorante, un descongestivo, un antihistamínico y mezclas de los mismos.
6. La forma de dosificación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además preparar dicha forma de dosificación oral con un portador de liberación sostenida tal que la forma de dosificación es administrable en base a dos veces al día o una vez al día.
7. La forma de dosificación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en donde el antagonista opiáceo es la naltrexona y el agonista opiáceo se selecciona del grupo que consiste en la hidrocodona en una relación naltrexona:hidrocodona de 0,03:1 a 0,27:1; oxicodona en una relación de naltrexona/oxicodona de 0,037:1 a 0,296:1; codeína en una relación de naltrexona/codeína de 0,005:1 a 0,044:1; hidromorfona en una relación de naltrexona/hidromorfona de 0,148:1 a 1,185:1; levorfanol en una relación de naltrexona/levorfanol de 0,278:1 a 2,222:1; meperidina en una relación de naltrexona/meperidina de 0,0037:1 a 0,0296:1; metadona en una relación de naltrexona/metadona de 0,056:1 a 0,444:1; y morfina en una relación de naltrexona/morfina de 0,018:1 a 0,148:1.
8. La forma de dosificación para el uso según las reivindicaciones 1, 5 o 6, en donde el antagonista opiáceo es la naltrexona y el agonista opiáceo se selecciona del grupo que consiste en la hidrocodona en una relación de naltrexona:hidrocodona de 0,05:1 a 0,20:1; oxicodona en una relación de naltrexona/oxicodona de 0,056:1 a 0,222:1; codeína en una relación de naltrexona/codeína de 0,0083:1 a 0,033:1; hidromorfona en una relación de naltrexona/hidromorfona de 0,222:1 a 0,889:1; levorfanol en una relación de naltrexona/levorfanol de 0,417:1 a 1,667:1; meperidina en una relación de naltrexona/meperidina de 0,0056:1 a 0,022:1; metadona en una relación de naltrexona/metadona de 0,083:1 a 0,333:1; y morfina en una relación de naltrexona/morfina de 0,028:1 a 0,111:1.

Figura 1



- ◇— Hidrocodona 15 mg
- Hidrocodona 15 mg & Naltrexona 3,2 mg
- ▲— Hidrocodona 15 mg & Naltrexona 6,4 mg
- ×— Placebo

FIGURA 2



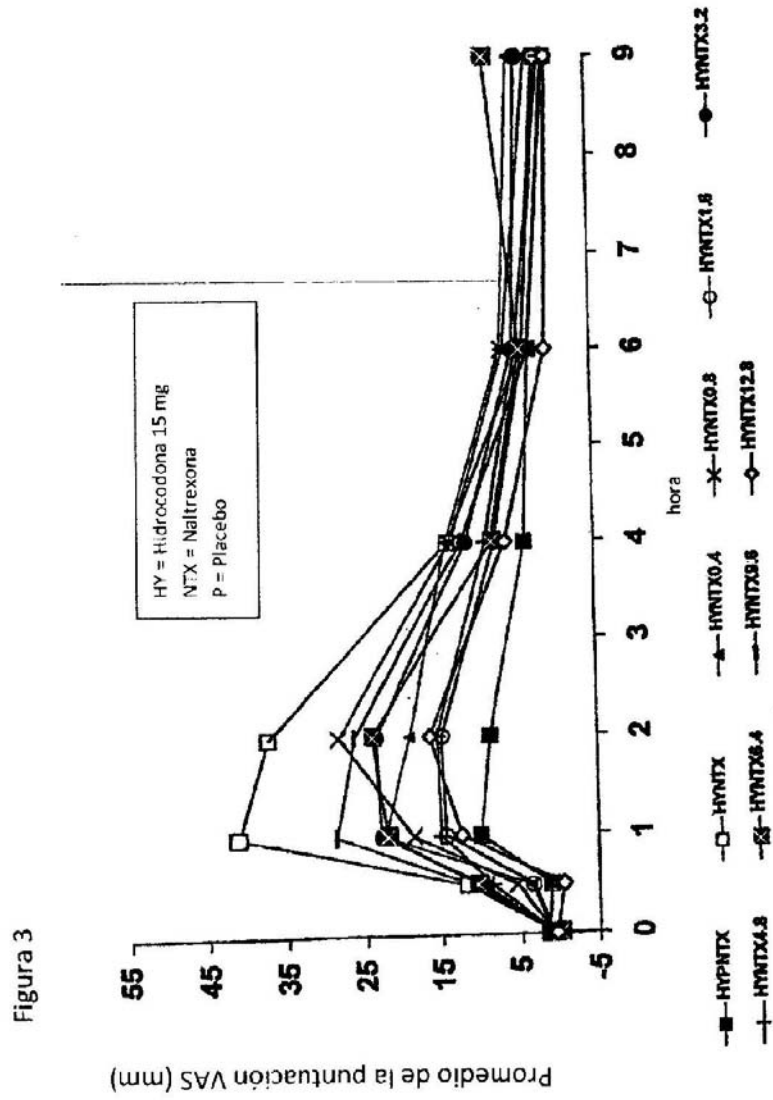


FIGURA 4

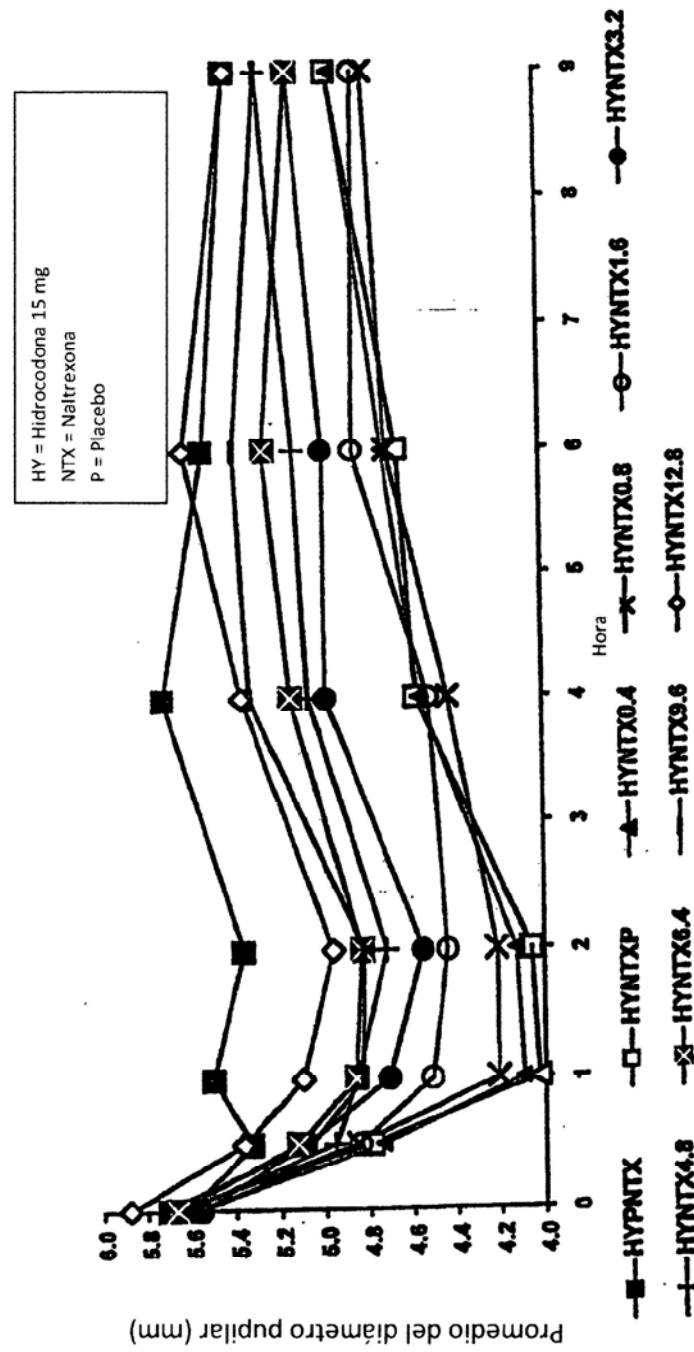
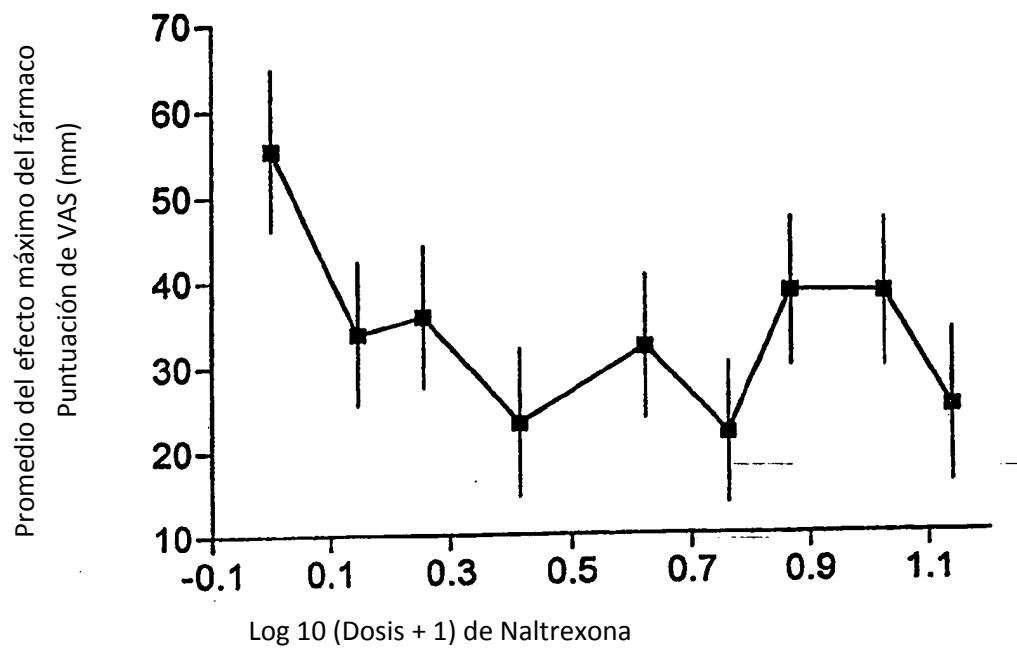


FIGURA 5



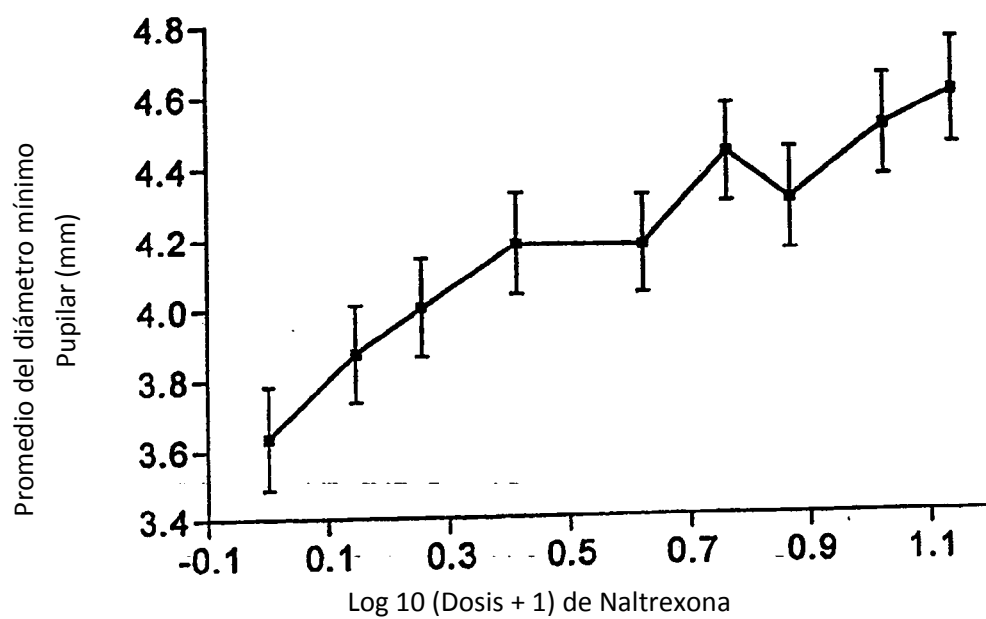


FIGURA 6

FIGURA 7B

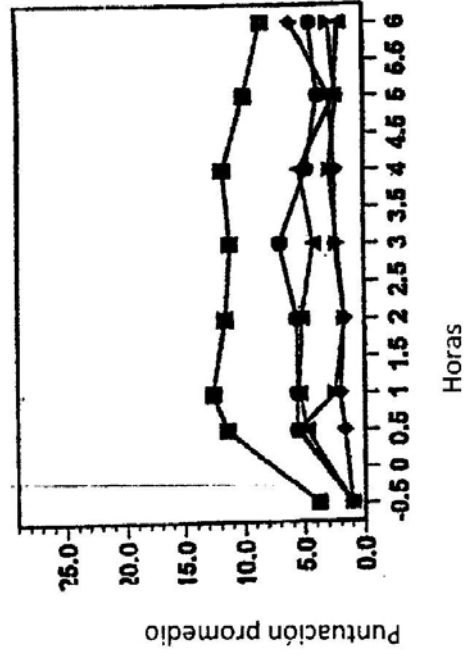


FIGURA 7A

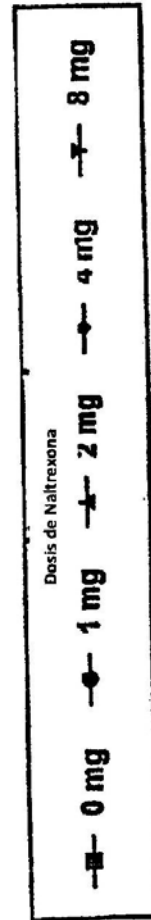
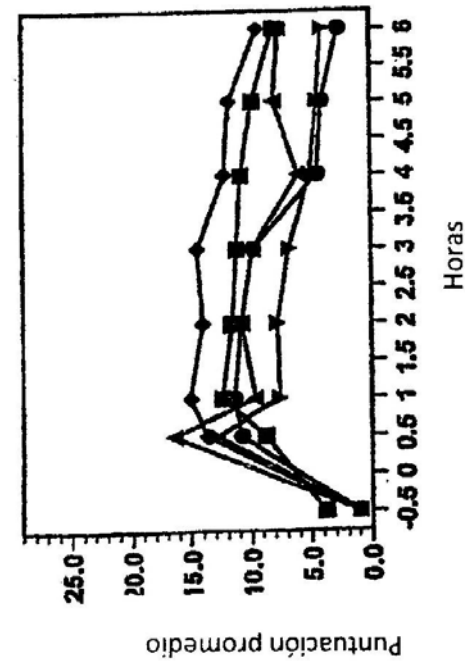


FIGURA 7C

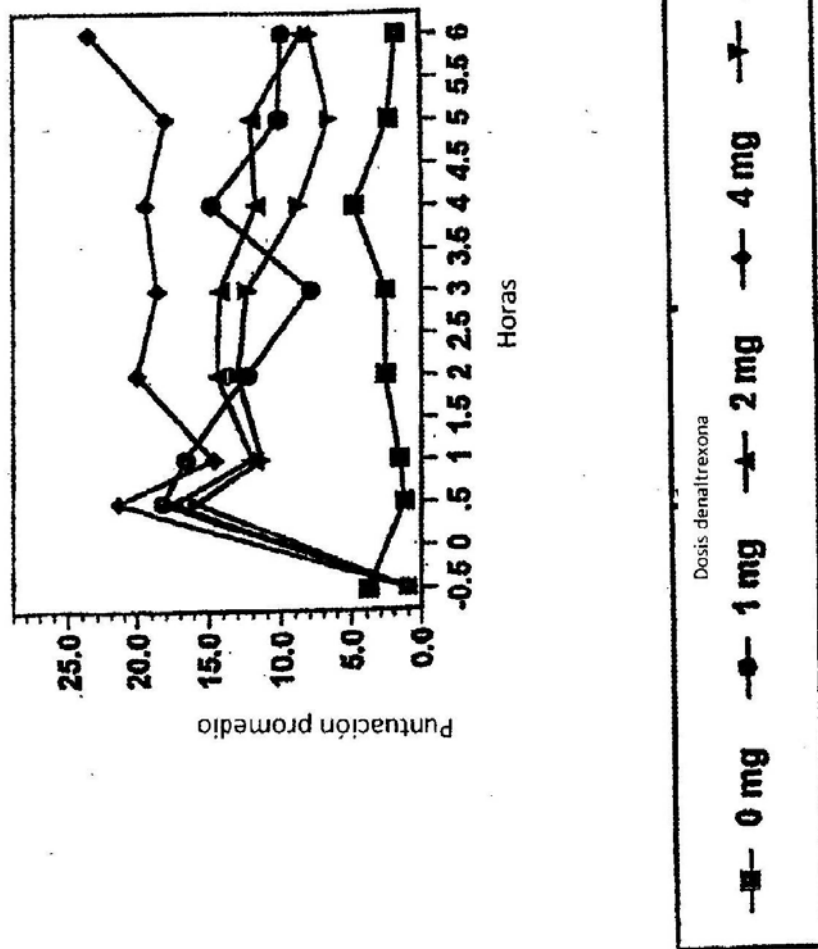


FIGURA 8B

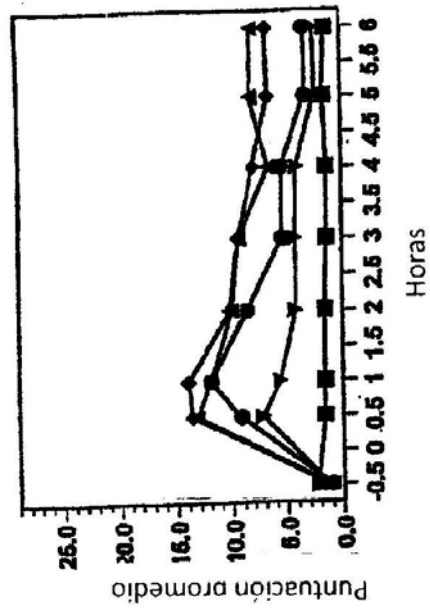


FIGURA 8A

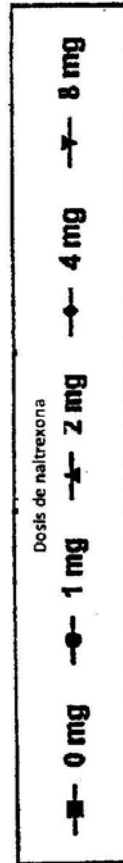
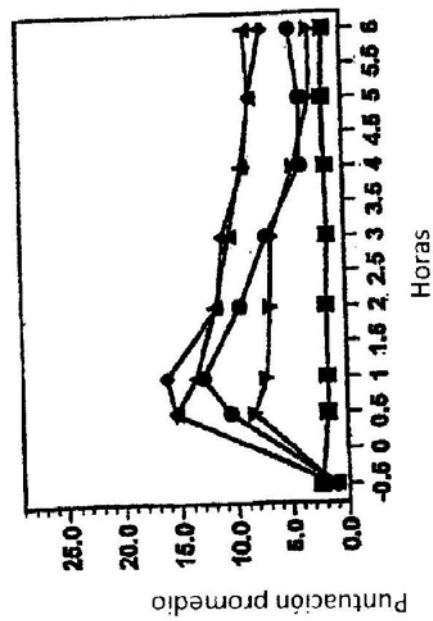


FIGURA 9B

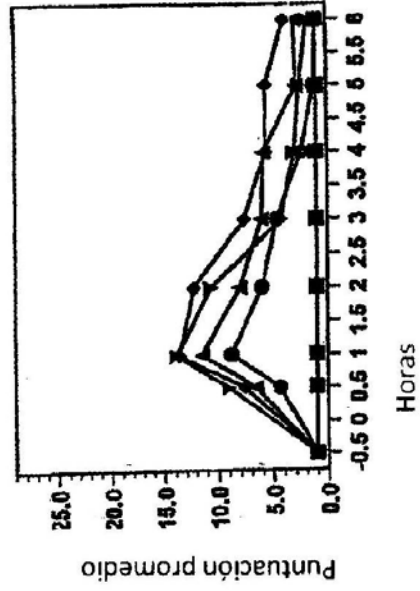


FIGURA 9A

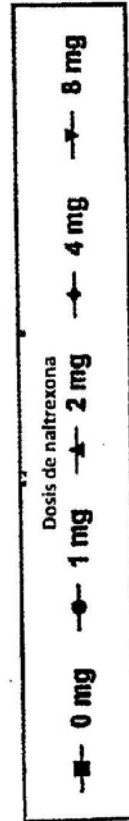
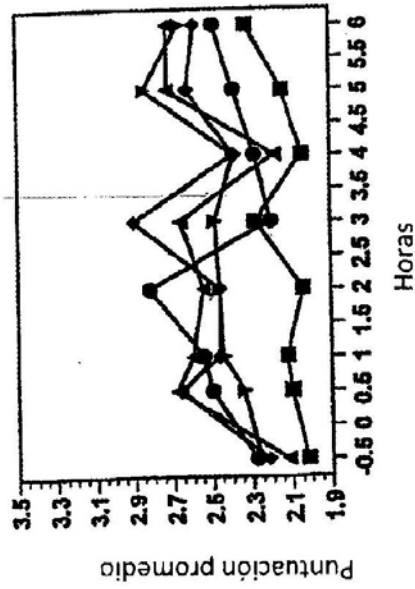


FIGURA 10B

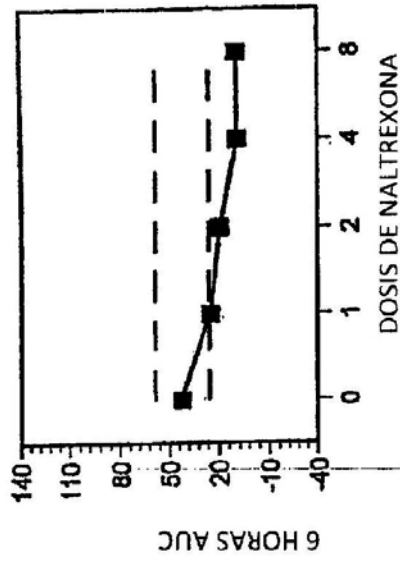


FIGURA 10A

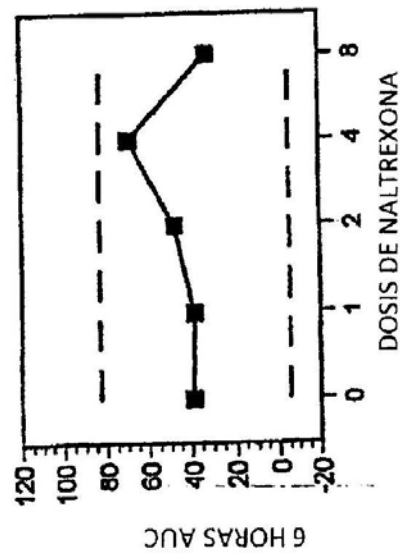


FIGURA 10C

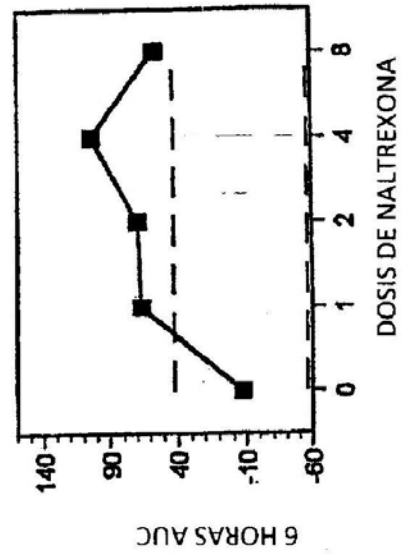


FIGURA 11B

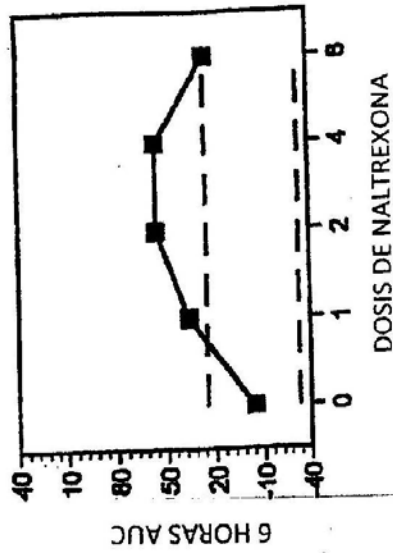


FIGURA 11A

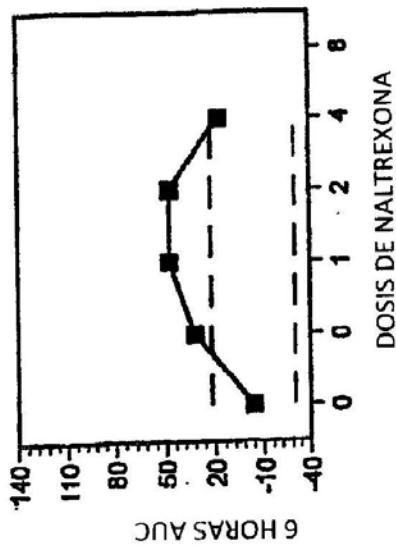


FIGURA 11C

