

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 876**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.1998** **E 06111805 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 1685839**

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

30 Prioridad:

22.12.1997 US 68480 P

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

29.07.2013

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 2 415 876 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica oral que comprende una combinación de un agonista de opiáceos y un antagonista de opiáceos.

5 Los opiáceos, también conocidos como agonistas de 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 somnolencia, depresión respiratoria, cambios de ánimo y obnubilación mental sin ocasionar pérdida de conciencia. Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión estereoespecíficos y saturables del cerebro y otros tejidos. Péptidos de tipo opiáceo endógenos están presentes particularmente en zonas del sistema nervioso central que se supone que están
10 relacionadas con la percepción del dolor; con el movimiento, estado de ánimo y comportamiento y con regulación de las funciones neuroendocrinológicas. El opio contiene más de veinte alcaloides diferentes. En este grupo se incluyen morfina, codeína y papaverina.

A mediados del siglo XIX, el uso de alcaloides puros, como la morfina, en lugar de preparaciones de opio en bruto comenzó a difundirse en todo el mundo médico. El uso parenteral de la morfina tendía a producir una variedad de
15 uso compulsivo del fármaco más grave. El problema de la adicción a los opiáceos estimuló una búsqueda de analgésicos potentes que estuvieran libres del potencial de producir adicción. Hacia 1967, los investigadores habían llegado a la conclusión 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
20 sintéticas con acciones similares a la morfina, el término "opiáceos" se mantuvo generalmente como una denominación genérica para todo las sustancias exógenas que se unen estereo-específicamente 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 el uso repetido 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 sea rara adicción iatrogénica. Otra preocupación importante asociada con el uso de los opiáceos es la desviación de estos fármacos del paciente con 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 un solo factor. Por el contrario, hay una combinación de factores, entre ellos, la capacidad del fármaco para producir el tipo de dependencia física en la que
30 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 intervalo terapéutico normal; y las características físicas de los fármacos tales como la solubilidad en agua. Dichas características físicas pueden determinar si es probable que se abuse del fármaco puede por vía parenteral.

En Estados Unidos, el esfuerzo para controlar al usuario compulsivo de 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 personas que parecen predispuestas a desarrollar una
40 dependencia psicológica, es decir, adicción, a esas drogas. Debido a este problema se ha recomendado que no se administre a estos pacientes un opiáceo cuando sea suficiente otro fármaco sin potencial de abuso; y además que no se debe permitir a estos pacientes que se autoadministren estos fármacos por vía parenteral y que sólo se les debe dar un suministro de pocos días cada vez.

Se han identificado al menos tres patrones básicos de uso y dependencia de opiáceos. 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 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.

50 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 da como resultado la disminución de la analgesia, euforia u otros efectos de los opiáceos. Se ha encontrado que se desarrolla un grado notable de tolerancia a los efectos de depresión respiratoria, analgésicos, sedantes, eméticos y euforígenos de los opiáceos. Sin embargo, la velocidad a la que esta tolerancia se puede desarrollar tanto en un adicto como en un paciente que requiera tratamiento del dolor, depende del patrón de uso. Si el opiáceo se utiliza con frecuencia, puede ser necesario aumentar la dosis. La tolerancia no se desarrolla igualmente o a misma velocidad para 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 se ha completado el síndrome de abstinencia.

La dependencia física se puede desarrollar por la administración repetida o el 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 para 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 anorexia, pérdida de peso, dilatación pupilar, escalofríos alternando con sudoración excesiva, calambres abdominales, náuseas, vómitos, espasmos musculares, hiperirritabilidad, lacrimación, rinorrea, carne de gallina y aumento de la frecuencia cardíaca. 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 de búsqueda de la droga dirigido a conseguir euforia y escape de, por ejemplo, presiones psicosocioeconómicas. Un adicto seguirá administrándose opiáceos con fines no medicinales y enfrentándose a la autolesión.

Farmacológicamente, los antagonistas de opiáceos bloquean o revierten normalmente todos los efectos de los agonistas de opiáceos. Un uso de antagonistas de opiáceos es un tratamiento de una vez al día de naltrexona para bloquear los efectos eufóricos que podrían ser de otra manera obtenidos por la administración de opiáceos a los adictos. Se han utilizado pequeñas dosis de antagonistas de opiáceos para determinar si los individuos son físicamente dependientes de opiáceos. Lo más común es que se usen antagonistas de opiáceos para revertir los efectos de los opiáceos en individuos que presentan una sobredosis de fármacos agonistas de 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 por 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". Por lo tanto los intentos para reducir el abuso se han centrado en la inclusión en la forma de dosificación oral de un antagonista de opiáceos que no sea activo por vía oral pero que bloquee sustancialmente los efectos analgésicos del opiáceo, si se 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 hidrocloreuro de pentazocina equivalente a 50 mg de base e hidrocloreuro de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin®Nx está indicado para el alivio del dolor moderado a intenso. 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 administrada por inyección tiene una profunda acción antagonista de analgésicos narcóticos. Así, la inclusión de 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 sometida 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 del efecto de la adición de 0,5 mg de naloxona sobre 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 intensidades de dolor (abreviadamente SPID por la expresión inglesa *Sum of Pain Intensity Difference*) y en el alivio y diferencia de intensidad de dolor (abreviadamente PID por la expresión inglesa *Pain Intensity Difference*) en la cuarta hora. Para los pacientes con dolor moderado en la línea base, la combinación produjo significativamente menos alivio del dolor que la pentazocina para SPID y para alivio y PID en las horas 3 y 4. En pacientes con dolor intenso en la línea base, 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 oxidodona.HCl, 0,28 mg de tereftalato de oxidodona, 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 a la prueba. Sin embargo, para el conjunto de las variables, la combinación no mostró diferencias significativas entre el placebo o Percodan®.

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

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

La patente de Estados Unidos N° 3.773.955 (Pachter, et al.) describe composiciones analgésicas eficaces por vía oral que por administración parenteral no producen analgesia, euforia ni dependencia física y de esta forma evitan el abuso parenteral de los agentes analgésicos. Tales composiciones contenían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de naloxona por dosis oral de analgésico. Esta referencia no estaba relacionada con el

5 La patente de Estados Unidos N° 3.493.657 (Lewenstein, et al.) describe composiciones que comprendían naloxona y morfina u oximorfona, cuyas composiciones se decía proporcionaban un fuerte efecto analgésico sin la aparición de efectos secundarios no deseados, tales como alucinaciones.

10 La patente de Estados Unidos N° 4.457.933 (Gordon, et al.) describe un método para disminuir el potencial de abuso ya sea oral o parenteral de agentes analgésicos fuertes, tales como oxycodona, propoxifeno y pentazocina, combinando una dosis analgésica del opiáceo 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. Se estableció la dosis de naloxona que

15 había que combinar con el opiáceo para eliminar sustancialmente la posibilidad de abuso ya sea oral o parenteral del opiáceo sin afectar sustancialmente su actividad analgésica oral.

La 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 relaciones de dosificación de naloxona a buprenorfina de 1:3 hasta 1:1 para la administración parenteral y de 1:2 a 2:1 para administración sublingual.

20 Se ha reconocido cada vez más en la técnica que no sólo se abusa de las formulaciones de opiáceos orales por vía parenteral, sino también por vía oral cuando el paciente o el adicto se autoadministra oralmente una dosis oral mayor de la 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.

25 Que sepan los inventores, hasta la fecha no se ha reconocido una relación de agonistas de opiáceos a antagonistas de opiáceos que sea analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que produzca aversión en un sujeto físicamente dependiente.

OBJETOS Y SUMARIO DE LA INVENCION

Es un objeto de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 1.

30 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo de acuerdo con la reivindicación 1, que proporcione analgesia terapéutica y que también proporcione una experiencia negativa, "de aversión" cuando una gran cantidad del opiáceo, por ejemplo, aproximadamente 2 - 3 veces la dosis generalmente prescrita, es tomada por un sujeto físicamente dependiente o administrada al mismo.

35 Los objetos anteriores y otros se consiguen por la presente invención, que está dirigida en parte al sorprendente hallazgo de que existe una relación de antagonista de opiáceo a agonista de opiáceo (analgésico) que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que produce aversión en un sujeto físicamente dependiente. Que sepan los inventores, esto no ha sido ni siquiera considerado por los expertos en la técnica, por ejemplo, los expertos en adicciones, en analgesia o farmacología clínica. Es sorprendente que un producto de combinación (de antagonista/agonista combinados) pueda en esencia ser terapéutico para una

40 población (pacientes con dolor), mientras que sea inaceptable (productor de aversión) 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.

45 Las mediciones sustitutivas de eficacia de los opiáceos (analgesia) incluyen sedación, frecuencia respiratoria y/o tamaño de la pupila (por medio de pupilometría) y "efecto del fármaco" en la escala analógica visual ("EAV"). Tales mediciones sustitutivas se ven afectadas en una dirección que indica un efecto opiáceo reducido, en comparación con la misma dosis del opiáceo sin la dosis concomitante de antagonista del opiáceo.

50 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 series de tiempos después de la administración de la forma de dosificación. Mediciones resumidas de analgesia incluyen la suma de la diferencia en la intensidad de dolor (SPID) y el alivio total del dolor (abreviadamente TOTPAR por la expresión inglesa **Total Pain Relief**).

55 La combinación como se usa de acuerdo con las presente invención, cuando se administra por vía oral proporciona al menos una experiencia moderadamente negativa, "de aversión" en un sujeto físicamente dependiente (por ejemplo, el síndrome de abstinencia precipitada) cuando el sujeto toma una dosis mayor que la generalmente prescrita del opiáceo. El sujeto es un drogadicto que intenta lograr la euforia (un "subidón") tomando de una vez una dosis mayor (por ejemplo, al menos 2-3 veces) de la generalmente prescrita. La cantidad de antagonista de opiáceo

incluida en la forma de dosificación puede o no causar una reducción apreciable en el nivel de analgesia que se obtienen de la forma de dosificación por administración oral, por ejemplo, según lo medido por parámetros farmacodinámicos, tales como el efecto del fármaco en la escala analógica visual ("EAV"), pero permite que la forma de dosificación sin embargo proporcione una analgesia eficaz.

5 Las composiciones farmacéuticas orales que contienen la combinación de la invención de fármacos descrita en la presente memoria pueden estar en forma de comprimidos, líquidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, formulaciones de múltiples partículas incluyendo polvos dispersables, gránulos, esferoides de matriz o perlas inertes recubiertas, 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
10 presente invención pueden incluir cualquier excipiente deseado farmacéuticamente aceptable conocidos por los expertos en la técnica. La liberación prolongada se puede lograr de acuerdo con formulaciones/métodos de fabricación conocidos por los expertos en la técnica de formulación farmacéutica, por ejemplo, mediante la incorporación de un portador de liberación prolongada en una matriz que contiene el agonista de opiáceo y antagonista de opiáceo; o mediante un recubrimiento de liberación prolongada de una matriz que contiene el
15 agonista de opiáceo y antagonista de 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.

El opiáceo incluido en la forma de dosificación es oxycodona. La relación de naltrexona incluida en tales formulaciones puede determinarse fácilmente con un simple cálculo, teniendo en cuenta las dosis equianalgésicas
20 conocidas de varios analgésicos opiáceos en comparación con la hidrocodona. Dosis equianalgésicas de varios analgésicos opiáceos se proporcionan a continuación, y de otro modo son conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, por el trabajo de Foley, K. "The Treatment of Cancer Pain;" *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:84-95. Incluso en más aspectos de esta realización, la naltrexona se sustituye por un antagonista de opiáceo diferente, utilizando dosis equiantagónicas del mismo.

25 En ciertas realizaciones, la formulación incluye una combinación de dos analgésicos opiáceos. En otras realizaciones, se incluyen uno o más analgésicos opiáceos y también se incluye un fármaco adicional no opiáceo, además del antagonista del opiáceo. Dichos fármacos no opiáceos proporcionarían preferiblemente analgesia adicional e incluyen, por ejemplo, aspirina, paracetamol, fármacos anti-inflamatorios no esteroides ("NSAID"), antagonistas de NMDA e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 ("inhibidores de COX-2"). Incluso en otras realizaciones,
30 puede ser incluido un fármaco no opiáceo que proporcione un efecto deseado distinto de la analgesia, por ejemplo, fármacos antitusivos, expectorantes, descongestionantes o antihistamínicos, y similares.

El término "parenteralmente" como se utiliza en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión.

35 El término "analgesia eficaz" se define para los fines de la presente invención como una reducción satisfactoria o eliminación del dolor, junto con un nivel tolerable de efectos secundarios, según lo determinado por el paciente humano.

El término "liberación prolongada" se define para los fines de la presente invención como la liberación del fármaco (analgésico opiáceo) de la formulación oral a una velocidad tal que las concentraciones (niveles) en sangre (por ejemplo, plasma) se mantengan dentro del intervalo terapéutico (por encima de la concentración analgésica mínima eficaz (abreviadamente MEAC, por la expresión inglesa *Minimum Effective Anallgesic Concentration*), 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.
40

El término "estado estacionario" 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.

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

Breve descripción de los dibujos

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

La Figura 1 muestra el antagonismo de naltrexona al "efecto del fármaco" inducido por hidrocodona en la escala analógica visual (EAV) para el Ejemplo 1;

La Figura 2 presenta el antagonismo de naltrexona a la constricción pupilar inducida por hidrocodona para el Ejemplo 1;

La Figura 3 presenta la puntuación media del "efecto del fármaco" (EAV) frente al tiempo para cada uno de los tratamientos del Ejemplo 2;

La Figura 4 presenta los diámetros pupilares medios del "efecto del fármaco" frente al tiempo para cada uno de los tratamientos del Ejemplo 2;

- 5 Las Figuras 5 y 6 presentan la puntuación máxima media correspondiente del "efecto del fármaco" (EAV) (IC de $\pm 95\%$) y el diámetro pupilar mínimo medio (IC de $\pm 95\%$) frente al logaritmo de cada una de las dosis de naltrexona del Ejemplo 2;

La Figura 7A ilustra la capacidad de los sujetos para sentir el efecto de hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona en el Ejemplo 3;

- 10 Las Figuras 7B y 7C ilustran experiencias subjetivas favorables o desfavorables de los sujetos con hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona, respectivamente, para el Ejemplo 3;

La Figura 8A ilustra la percepción de los sujetos en la retirada del efecto de hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona en el Ejemplo 3;

- 15 La Figura 8B ilustra la experiencia subjetiva de enfermedad en presencia de cantidades variables de naltrexona en el Ejemplo 3;

La Figura 9A ilustra el efecto de hidrocodona sobre el tamaño de la pupila en presencia de cantidades variables de naltrexona en el Ejemplo 3;

La Figura 9B ilustra la magnitud aparente de la retirada del efecto de hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona en el Ejemplo 3, desde la perspectiva del observador;

- 20 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

- 25 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 al menos tres subespecies de receptores de opiáceos, denominados mu, kappa y delta. En este marco, se considera que el receptor mu está involucrado en la producción de analgesia superespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. El receptor kappa se considera implicado en la inducción de 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 mu designado gamma en el conducto deferente de ratón, Lord, et al., *Nature*, 1977, 267, 495-99. Se piensa que los agonistas de opiáceos ejercen sus acciones agonistas principalmente sobre el receptor mu y en menor grado sobre el receptor kappa. 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 nalorfina, propiram y buprenorfina. Todavía otros fármacos actúan como antagonistas competitivos sobre el receptor mu y bloquean los efectos de fármacos similares a la morfina, ejerciendo acciones agonistas sobre los receptores kappa y omega. El término "agonista-antagonista" ha evolucionado para describir dicho mecanismo de acciones. El concepto de antagonismo a las acciones de los opiáceos se considera que es complejo.

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

- 45 La naloxona es un antagonista de 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 al hombre previenen o revierten rápidamente los efectos de los agonistas de opiáceos similares a la morfina. Se ha descrito que un mg de naloxona por vía intravenosa bloquea completamente el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de naloxona se ven casi inmediatamente después de la administración intravenosa. El fármaco se absorbe tras la administración oral, pero se ha descrito que se metaboliza rápidamente a una forma inactiva en su primer paso por el hígado de manera que se ha descrito que tiene solamente un cincuentaavo de potencia a cuando se administra

por vía parenteral. Se ha descrito que dosis orales de más de 1 g son metabolizadas casi por completo en menos de 24 horas.

Otros antagonistas de opiáceos, por ejemplo, ciclazocina y 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 las dosis orales. Un antagonista de opiáceos más preferido es naltrexona. Sin embargo, las dosis orales equiantagónicas de otros antagonistas de opiáceos que incluyen, aunque sin limitación, naloxona, nalmefeno, ciclazocina y levalorfan se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. La relación de dichos otros antagonistas a un agonista de opiáceos particular puede ser determinada fácilmente sin experimentación indebida por un experto en la técnica que desee utilizar un antagonista de opiáceos diferente de la naltrexona, cuya relación a los agonistas de opiáceos se ilustra y analiza con detalle más adelante. Los expertos en la técnica pueden determinar dichas relaciones de otros antagonistas a agonistas de opiáceos, por ejemplo, realizando los mismos estudios clínicos o similares expuestos en los ejemplos incluidos más adelante. Por tanto las combinaciones de antagonistas de opiáceos/agonistas de opiáceos que se administran por vía oral en relaciones que son equivalentes a la relación de, por ejemplo, naltrexona a hidrocodona expuesta en la presente memoria, se consideran dentro del alcance de la presente invención y dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la invención, la naloxona se utiliza como el antagonista de opiáceos, siendo la cantidad de naloxona incluida en la forma de dosificación suficientemente grande para proporcionar un efecto equiantagónico, como si estuviera incluida la naltrexona en la combinación.

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 euforígenos de los agonistas de opiáceos. Se ha descrito que la naltrexona ejerce una fuerte acción preferencial de bloqueo contra los sitios mu con relación a los delta. La naltrexona es conocida como un congénere sintético de la oximorfona sin propiedades agonistas de opiáceos, y difiere en su estructura de la oximorfona por la sustitución del grupo metilo situado sobre el átomo de nitrógeno de la oximorfona por un grupo ciclopropilmetilo. La sal hidrocloruro de naltrexona es soluble en agua hasta aproximadamente 100 mg/c.c. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona han sido evaluadas en varios estudios clínicos y en 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 es absorbida rápidamente (dentro de 1 hora) y tiene una biodisponibilidad oral que varía de 5 a 40%. La unión de la naltrexona a proteínas es aproximadamente 21% y el volumen de distribución después de la administración de una dosis única es 16,1 L/kg.

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 hidrocloruro de naltrexona). *Physician's Desk Reference* 51th edition, 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 hasta 24 horas.

Se sabe que cuando se administra junto con morfina, heroína y otros opiáceos de forma habitual, 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 de 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 satisfactorio 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 alrededor de 25 mg, y si no hay signos de abstinencia, la dosis puede aumentarse hasta 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 adyuvante a los métodos psicoterapéuticos y sociales.

En las formas de dosificación de la invención, la cantidad de naltrexona incluida es significativamente menor que las dosificaciones previas comercialmente disponibles. Esto es debido en parte a que el uso de la naltrexona es diferente en la presente invención: el objetivo no es bloquear los efectos de los opiáceos, sino más bien proporcionar una experiencia negativa, "de aversión" cuando se toma o se administra una gran cantidad del producto de la combinación, por ejemplo, aproximadamente 2-3 veces la dosis generalmente prescrita, a un sujeto físicamente dependiente como se define en la reivindicación 1.

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

Los analgésicos opiáceos ilustrativos incluyen todos los agonistas de opiáceos o agonistas-antagonistas mixtos, agonistas parciales incluyendo, aunque sin limitación, alfentanilo, ailprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina,

- 5 becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpibanona, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, mezclas de cualquiera de los anteriores, sales de cualquiera de los anteriores, y similares.
- 10 El agonista de opiáceos o analgésico es oxycodona o sus sales. Las dosis equianalgésicas de estos opiáceos, en comparación con una dosis de 15 mg de hidrocodona, se recogen en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1: Dosis equianalgésicas de opiáceo

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

- 15 Basado en la relación de referencia 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 recoge en la Tabla 2:

Tabla 2: Relación en peso de naltrexona por dosis de opiáceo

| Opiáceo | Relación en 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 |

- 20 Basado en la relación de referencia 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 recoge en la Tabla 3:

Tabla 3: Relación en peso de naltrexona por dosis de opiáceo

| Opiáceo | Relación en 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 |

- 25 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 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 sobre el sistema nervioso central y gastrointestinal. Químicamente, la hidrocodona es 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.

La 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 intenso.

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 Knoll Laboratories, es un comprimido que contiene 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno.

El potencial de abuso de analgésicos opiáceos, tales como la hidrocodona es sorprendentemente reducido por medio de las combinaciones inventivas de la presente invención. 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 opiáceos, para lograr un producto que todavía proporcione analgesia pero que sustancialmente niegue la posibilidad de que un ser humano físicamente dependiente continúe abusando el fármaco al tomar más de un comprimido a la vez, por ejemplo, 2-3 veces más que la dosis prescrita generalmente, como se define en la reivindicación 1.

La cantidad de antagonista que es útil en la presente invención se puede determinar al menos en parte, por ejemplo, mediante el uso de pruebas de "sustitución", tales como la EAV (donde el sujeto gradúa su percepción 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 expertos en la técnica determinar la dosis del antagonista en relación con la dosis del agonista que causa una disminución en los efectos opiáceos del agonista. Posteriormente, una persona experta en la técnica puede determinar el nivel de antagonista de opiáceo que causa efectos de aversión 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 de opiáceo, entonces es posible determinar el intervalo de dosis del antagonista en o por debajo de este nivel que sería útil en la presente invención.

La combinación de agonista de opiáceo y antagonista de opiáceo se puede emplear en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración oral, conocidas en la técnica. Vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, agua, soluciones salinas, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcohol bencílico, polietilenglicoles, gelatos, carbohidratos, tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumado, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y si se desea mezclar 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. Dichas preparaciones se pueden combinar también, cuando se desee, con otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes analgésicos. Para administración oral, son particularmente convenientes comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gelatina. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar 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 inertes y farmacéuticamente no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte, tal como lactosa; agentes de granulación y disgregación, tal como almidón de maíz; agentes aglutinante, tal como almidón; y agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden ser sin recubrimiento o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas, para su aspecto agradable o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente inerte.

Las suspensiones acuosas contienen la combinación de fármacos identificada anteriormente y esa mezcla tiene uno o más excipientes adecuados como agentes de puesta en suspensión, por ejemplo, gomas sintéticas farmacéuticamente aceptables, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, o gomas naturales. Las suspensiones oleosas

se pueden formular poniendo en suspensión la combinación de fármacos identificada anteriormente en un aceite vegetal o aceite mineral. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas o alcohol cetílico. Se puede utilizar un jarabe, elixir o similar, en el que se emplea un vehículo edulcorado. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de puesta en suspensión y similares.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden además incluir uno o más fármacos además de los analgésicos opiáceos y antagonistas de opiáceos, pudiendo dicho(s) fármaco(s) adicional(es) actuar sinérgicamente con ellos o no. Así, en ciertas realizaciones, puede incluirse una combinación de dos analgésicos opiáceos en la formulación, además del antagonista de opiáceo. Por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir dos analgésicos opiáceos que tengan propiedades diferentes, tales como semivida, solubilidad, potencia y una combinación de cualquiera de las anteriores. Incluso en más realizaciones, se incluyen uno o más de los analgésicos opiáceos y también se incluye un fármaco adicional no opiáceo, además del antagonista de opiáceo. Dichos fármacos no opiáceos proporcionarán preferiblemente analgesia adicional, e incluyen, por ejemplo, aspirina; paracetamol; fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID), por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, etc.; antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), por ejemplo, un morfina, tal como dextrometorfano o dextrorfano, o ketamina; inhibidores de la ciclooxigenasa-2 ("inhibidores de COX-2"); y/o antagonistas del receptor de glicina.

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, 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 NSAID o un inhibidor de COX-2. Con el uso de cantidades menores de uno o ambos fármacos, se reducen los efectos secundarios asociados a la gestión eficaz del dolor en seres humanos.

Agentes anti-inflamatorios no esteroides adecuados incluyen ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, 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 expertos en la técnica.

Los antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica y abarcan, por ejemplo, morfina, tales como dextrometorfano o dextrorfano, ketamina, d-metadona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Para fines de la presente invención, el término "antagonista de NMDA" también se considera que abarca fármacos que bloquean una consecuencia principal de la activación intracelular de receptores de NMDA, por ejemplo, un gangliósido, tal como GM_I o GT_{Ib}, una fenotiazina, tal como trifluoperazina, o una naftalensulfonamida, tal como N-(6-aminoheptil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida. Se indica que estos fármacos inhiben el desarrollo de la tolerancia y/o dependencia de los fármacos adictivos, por ejemplo, de los analgésicos narcóticos tales como morfina, codeína, etc., en las patentes de Estados Unidos N° 5.321.012 y 5.556.838 (ambas de Mayer, et al.), y que sirven para tratar el dolor crónico en la patente de Estados Unidos N° 5.502.058 (de Mayer, et al.). El antagonista de NMDA puede ser incluido solo, o en combinación con un anestésico local, tal como lidocaína, como se describe en estas patentes 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 la patente de Estados Unidos. N° 5.514.680 (Weber, et al.).

Los inhibidores de COX-2 se han descrito en la técnica y se conocen muchas estructuras químicas que producen inhibición de la ciclooxigenasa-2. Inhibidores de COX-2 se describen, por ejemplo, en las patentes 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 celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-966, nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o sus combinaciones. Niveles de dosificación de inhibidor de COX-2 del orden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 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.

Incluso en más realizaciones, se puede incluir un fármaco no opiáceo que proporcione un efecto deseado distinto de analgesia, por ejemplo, fármacos antitusivo, expectorante, descongestionante, antihistamínico, anestésicos locales y similares.

Se puede proporcionar una forma de dosificación oral según la invención como, por ejemplo, gránulos, esferoides, perlas, pelets (en adelante colectivamente denominados "multipartículas"). Una cantidad de multipartículas que es eficaz para proporcionar la dosis deseada de opiáceos durante el tiempo se puede colocar en una cápsula o se puede incorporar en cualquier otra forma sólida oral adecuada. Alternativamente, la forma de dosificación oral puede estar en forma de un comprimido.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

La combinación de agonista de opiáceo/antagonista de opiáceo se formula como una formulación oral de liberación controlada o prolongada en cualquier formulación conveniente de comprimido, comprimido recubierto o formulación en multipartículas conocidas por los expertos en la técnica. La forma de dosificación de liberación prolongada incluye un vehículo de liberación prolongada que se incorpora en una matriz junto con el agonista de opiáceo y el antagonista de opiáceo, o puede ser aplicado como un recubrimiento de liberación prolongada.

El analgésico opiáceo comprende oxicodona, y las formas de dosificación oral de liberación prolongada incluyen de 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 molares equivalentes de otras sales de los opiáceos útiles en la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación de liberación prolongada 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 se recubren preferiblemente de película con un material que permita la liberación de la combinación de agonista de opiáceo/antagonista de opiáceo a una velocidad prolongada en un medio acuoso. La capa de película se elige con el fin de lograr, en combinación con las otras propiedades indicadas, una velocidad de liberación *in vitro* deseada. Las formulaciones de recubrimiento de liberación prolongada de la presente invención deben ser capaces de producir una película continua y fuerte que sea suave y de aspecto agradable, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos del recubrimiento, no tóxicos, inertes y exentos de pegajosidad.

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

RECUBRIMIENTOS

Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados 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 sea capaz de proporcionar a un paciente al menos aproximadamente ocho horas, y preferiblemente aproximadamente doce horas hasta aproximadamente veinticuatro horas, de analgesia. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento está diseñado para lograr una liberación óptima independientemente de los cambios de pH en el líquido del medio ambiente, por ejemplo, el tracto gastrointestinal. Es también posible formular composiciones que liberen una porción de la dosis en una zona deseada del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el estómago, y que liberen el resto de la dosis en otra zona del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el intestino delgado.

Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes 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, al estar protegido por la capa entérica, se libera más allá del tracto gastrointestinal. Recubrimientos que son dependientes del pH que se pueden utilizar según la presente invención incluyen goma laca, acetato-ftalato de celulosa (CAP), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, zeína y similares.

En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ejemplo, la perla núcleo del comprimido, partículas de la matriz) que contiene el analgésico opiáceo (con o sin el inhibidor de COX-2) está recubierto con un material hidrófobo seleccionado de: (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) sus mezclas. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento 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 prolongada. Recubrimientos derivados de dispersiones acuosas se describen, por ejemplo, detalladamente en las patentes de Estados Unidos N° 5.273.760 y 5.286.493.

Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación prolongada que se pueden utilizar según la presente invención incluyen las patentes de Estados Unidos N° 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712 cedidas a la firma solicitante.

Polímeros de alquilcelulosa

Materiales y polímeros celulósicos, incluyendo las alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para recubrir las perlas según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque el experto apreciará que se pueden emplear fácilmente otras

celulosas y/o polímeros de alquilcelulosa, solos o en cualquier combinación, como todo o parte del recubrimiento hidrófobo según la invención.

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

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está comercialmente disponible como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvania, Estados Unidos). Este producto se prepara incorporando el plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara una masa fundida 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 se puede aplicar directamente sobre los sustratos.

15 **Polímeros acrílicos**

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye aunque sin limitación copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido del ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está constituido por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y están descritos en NF 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 ésteres (met)acrílicos neutros.

Ciertos polímeros de tipo éster del ácido metacrílico son útiles para preparar 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 Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit®, por ejemplo, Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos; 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. Eudragit® S no se hincha a un pH aproximadamente <6,5 y es soluble a un pH aproximadamente >7. 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 recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

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. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos de amonio al resto de los ésteres (met)acrílicos neutros 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja 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.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar en cualquier relación deseada para finalmente obtener una formulación de liberación prolongada que tengan un perfil de disolución deseable. Se pueden obtener formulaciones de liberación prolongada deseables, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante derivado de 100% de Eudragit® RL, 50% de Eudragit® RL y 50% de Eudragit® RS, y 10% de Eudragit® RL:90% de Eudragit® RS. Por supuesto, un experto en la técnica reconocerá que se pueden utilizar también otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

En realizaciones de la presente invención donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará aún más las propiedades físicas del recubrimiento de liberación prolongada. Por ejemplo, puesto que la

etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga un recubrimiento de liberación prolongada antes de usarlo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ejemplo, más frecuentemente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de película. La concentración de plastificante, sin embargo, se puede determinar solo correctamente después de una cuidadosa experimentación con la solución de recubrimiento y el método de aplicación particulares.

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

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, ésteres del ácido cítrico, tales como 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 especialmente preferido para dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

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 pulimento.

PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR PERLAS RECUBIERTAS

Cuando se utiliza un material hidrófobo para recubrir perlas farmacéuticas inertes, tales como perlas *nu pariel* 18/20, una pluralidad de las perlas de liberación controlada sólidas 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 entra en contacto con un fluido circundante, por ejemplo, fluido gástrico o medios de disolución.

Las formulaciones de perlas de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente 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 se puede alterar, por ejemplo, variando la cantidad de sobre-recubrimiento con relación al material hidrófobo, alterando la manera de la que se añade el plastificante al material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con relación al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o de excipientes adicionales, alterando el método de fabricación, etc. El perfil de disolución del producto final se puede también modificar, por ejemplo, aumentando o disminuyendo el espesor del recubrimiento retardante.

Se preparan esferoides o perlas recubiertos con un agente terapéuticamente activo, por ejemplo, por disolución del agente terapéuticamente activo en agua y después pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas *nu pariel* 18/20, mediante una inserción de Wuster. Opcionalmente, se añaden también ingredientes adicionales agregados antes del recubrimiento de las perlas con el fin de ayudar a la unión de los opiáceos a las perlas y/o para colorear la solución, etc. Por ejemplo, se puede añadir un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc., con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, comercialmente disponible de Colorcon, Inc.) a la solución y mezclar la solución (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de su aplicación sobre las perlas. El sustrato recubierto resultante, en este ejemplo perlas, puede ser entonces opcionalmente sobre-recubierto con un agente de barrera, para separar al agente terapéuticamente activo del recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, se puede utilizar cualquier formador de película conocido en la técnica. Es preferible que el agente de barrera no afecte a la velocidad de disolución del producto final.

Las perlas se pueden sobre-recubrir luego con una dispersión acuosa de material hidrófobo. La dispersión acuosa de material hidrófobo incluye preferiblemente además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden utilizar las dispersiones acuosas preformuladas de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se utiliza Surelease®, no es necesario añadir por separado un plastificante. Alternativamente, se pueden usar dispersiones acuosas preformuladas de polímeros acrílicos, tal como Eudragit®.

Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferiblemente, además del formador de película, plastificante y sistema disolvente (por ejemplo, agua), un colorante para mejorar el aspecto y distinción del producto. Se puede añadir colorante a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar o además de la dispersión acuosa de material hidrófobo. Por ejemplo, el colorante se puede añadir a Aquacoat® por el uso de dispersiones de colorantes basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes, tal como dióxido de titanio, añadiendo el colorante con cizallamiento a la solución de polímero soluble en agua y luego utilizando un cizallamiento bajo para el Aquacoat® plastificado. Alternativamente, se puede utilizar cualquier método conveniente para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Ingredientes adecuados para

proporcionar color a la formulación, cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tal como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos puede, sin embargo, aumentar el efecto retardante del recubrimiento.

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

15 La liberación del agente terapéuticamente activo de la formulación de liberación controlada de la presente invención puede ser además influenciado, es decir, ajustado a una velocidad deseada, por la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos de paso a través del recubrimiento. La relación entre material hidrófobo y material soluble en agua se determina por, entre otros factores, la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

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

Los recubrimientos de liberación prolongada de la presente invención también pueden incluir agentes que promuevan la erosión, tales como almidón y gomas.

25 Los recubrimientos de liberación prolongada de la presente invención pueden incluir también materiales útiles para la fabricación de una lámina microporosa en el medio 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 puede comprender también 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.

30 Los recubrimientos de liberación prolongada de la presente invención pueden incluir también un medio de salida que comprenda al menos un conducto de paso, orificio o similares. El conducto de paso se puede formar por métodos tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El conducto de paso puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

FORMULACIONES DE PERLAS DE MATRIZ

35 En otras realizaciones de la presente invención, 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 proporcione velocidades de disolución *in vitro* del opiáceo dentro de los intervalos preferidos y que libere el opiáceo en una forma dependiente del pH o independiente del pH. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada dependerán del método
40 utilizado para formar la matriz.

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

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

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 vegetales y ceras, y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles.

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

Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, el hidrocarburo tiene preferiblemente un punto de fusión entre 25°C y 90°C. De los materiales de hidrocarbonados de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La

forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

Preferiblemente, la forma de dosificación oral contiene hasta 60% (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

5 El material hidrófobo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácidos acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o sus mezclas. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, aunque sin limitación, 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 y 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 material hidrófobo se selecciona de materiales tales como hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los anteriores.

15 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°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico estearílico, cetílico o preferiblemente cetoestearílico), ácidos grasos que incluyen, aunque sin limitación, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen cadenas principales hidrocarbonadas. Ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abeja, glicowax, cera de ricino y cera de carnauba. Para los propósitos de la presente invención, una sustancia similar a 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.

25 Materiales hidrófobos adecuados que se pueden utilizar de acuerdo con 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 sintéticas. Se prefieren hidrocarburos con un punto de fusión entre 25°C y 90°C. De los materiales hidrocarbonados de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son los preferidos en ciertas realizaciones. La forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible, de cadena larga.

30 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 preferiblemente de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y sus mezclas. Los ejemplos incluyen cera de abejas, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esta lista no pretende ser exclusiva.

35 Una matriz adecuada particular comprende al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆, preferiblemente de C₁₄-C₂₂ y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. La al menos una hidroxialquilcelulosa es preferiblemente una hidroxialquil(C₁ a C₆)-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquilcelulosa en la forma de dosificación oral actual será determinada, entre otras cosas, por la velocidad 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 alcohol cetílico o alcohol cetoestearílico. Se determinará la cantidad de el al menos un alcohol alifático en la forma de dosificación oral actual, como anteriormente, por la velocidad exacta de liberación del opiáceo requerida. También dependerá de si al menos un polialquilenglicol está presente o ausente en la forma de dosificación oral. En ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferiblemente 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 polialquilenglicol constituye preferiblemente entre 20% y 50% (en peso) de la dosificación total.

45 En una realización, la relación entre, por ejemplo, la al menos hidroxialquilcelulosa o resina acrílica y el al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, hasta una considerable extensión, la velocidad de liberación del opiáceo de la formulación. Se prefiere una relación entre la al menos una hidroxialquilcelulosa y el al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol entre 1:2 y 1:4, siendo particularmente preferida una relación entre 1:3 y 1:4.

55 El al menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o, lo que se prefiere, polietilenglicol. El peso molecular medio numérico 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 alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático de C₁₂ a C₃₆ y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

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

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

PROCESOS PARA PREPARAR PERLAS INCORPORADAS EN UNA MATRIZ

- 10 Con el fin de facilitar la preparación de una forma de dosificación oral de liberación controlada y sólida, según esta invención, se puede utilizar cualquier método para preparar una formulación de matriz conocido por los expertos 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 hidroxialquilcelulosa soluble en agua y un opiáceo o una sal de opiáceo; (b) mezclar los gránulos que contienen la hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆; y (c) opcionalmente, comprimir y dar forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman por granulación en húmedo de hidroxialquilcelulosa/opiáceo con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua agregada durante la etapa de granulación en húmedo es preferiblemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del opiáceo.

- 20 Incluso en otras realizaciones alternativas, se puede tratar un agente para dar forma esférica, junto con el ingrediente activo, para formar esferoides. Se prefiere celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (marca registrada de FMC Corporation). En dichas realizaciones, además del ingrediente activo y el agente de formación de esferoides, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, con baja viscosidad, son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, se prefieren hidroxialquilcelulosas de cadena corta, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o alternativamente), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico, o etilcelulosa. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación prolongada incluirá generalmente un material hidrófobo, tal como (a) una cera, ya sea sola o mezclada con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

Matriz de extrusión de masa fundida

- 30 También se pueden preparar matrices de liberación prolongada mediante técnicas de granulación de masa fundida o extrusión de masa fundida. En general, las técnicas de granulación de masa fundida implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo una cera, e incorporar en ella un fármaco pulverizado. Para obtener una forma de dosificación de liberación prolongada, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo etilcelulosa, o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo de cera fundida. Ejemplos de formulaciones de liberación prolongada preparados por técnicas de granulación de masa fundida se encuentran en la patente de Estados Unidos N° 4.861.598.

- 40 El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas insolubles en agua de tipo cera mezcladas con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que son menos hidrófobas que dichas una o más sustancias de tipo cera insolubles en agua. Para lograr la liberación constante, las sustancias de 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).

- 45 Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación prolongada puede contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes 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.

- 50 Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación prolongada que incorpora multipartículas extruidas de masa fundida puede contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes, que son convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta aproximadamente 50% en peso del material en partículas si se desea.

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

Multipartículas de extrusión de masa fundida

La preparación de una matriz extruida de masa fundida adecuada según la presente invención puede, por ejemplo, incluir las etapas de mezclar el analgésico opiáceo, junto con al menos un material hidrófobo, y preferiblemente el material hidrófobo adicional, para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea se calienta luego a una temperatura suficiente para al menos ablandar la mezcla lo suficiente como para extruirla. La mezcla homogénea resultante se extruye luego para formar filamentos. El material extruido se enfría preferiblemente y se corta en multipartículas por cualquier medio conocido en la técnica. Los filamentos se enfrían y cortan en multipartículas. Las multipartículas se dividen luego en dosis unitarias. El material extruido tiene preferiblemente un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y proporciona liberación prolongada del agente terapéuticamente activo durante un período de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

- 5
- 10 Un procedimiento opcional para la preparación de las extrusiones de masa fundida de la presente invención incluye cargar una cantidad dosificada directamente en un extrusor de un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo y un aglutinante opcional; calentar la 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
- 15 invención, se lleva a cabo un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

El diámetro de la abertura del extrusor u orificio de salida se puede ajustar también para variar el grosor de los filamentos de extrusión. Además, la parte de salida del extrusor no necesita ser redonda; puede ser oblonga, rectangular, etc. Los filamentos salientes se pueden reducir a partículas usando un cortador de alambre caliente, guillotina, etc.

- 20 El sistema de multipartículas extruido de masa fundida puede estar, 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 "multipartícula(s) extruida(s) de masa fundida", "sistema(s) de multipartículas extruido de masa fundida" y "partículas extruidas de masa fundida" se refieren a una pluralidad de unidades, preferiblemente dentro de un intervalo de tamaño y/o forma similar y que contiene uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo
- 25 preferiblemente un material hidrófobo, como el descrito en la presente memoria. En este sentido, las multipartículas extruidas de masa fundida estarán en el intervalo 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 las multipartículas extruidas de masa fundida pueden tener cualquier forma geométrica dentro de esta gama de tamaños. Por otra parte, el material extruido se puede cortar simplemente en las longitudes deseadas y dividir en
- 30 dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de una etapa de formación de esferoides.

En una realización preferida, se preparan formas de dosificación oral para incluir una cantidad eficaz de multipartículas extruidas de masa fundida dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multipartículas extruidas de masa fundida se puede colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación prolongada eficaz cuando se ingieren y ponen en contacto con el líquido gástrico.

- 35 En otra realización preferida, una cantidad adecuada del material extruido en multipartículas se comprime en un comprimido oral usando los equipos convencionales de formación de comprimidos usando técnicas estándares. También se describen técnicas y composiciones para fabricar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Arthur Osol, editor), 1553-1593, (1980).

- 40 Incluso en otra realización preferida, el material extruido puede ser conformado en comprimidos como se indica en la patente de Estados Unidos N° 4.957.681 (de Klimesch, et. al.), descrito con más detalle anteriormente.

Opcionalmente, los sistemas o comprimidos de multipartículas extruidos de masa fundida de liberación prolongada se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente con un recubrimiento de liberación prolongada, tal como los recubrimientos de liberación prolongada descritos anteriormente. Tales recubrimientos

45 incluyen preferiblemente una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 por ciento, aunque el sobre-recubrimiento puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del compuesto analgésico opiáceo particular utilizado y de la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.

- 50 Las formas de dosificación unitarias extruidas de masa fundida de la presente invención pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruidas de masa fundida que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos descritos anteriormente antes de ser encapsulados. Además, las formas de dosificación unitaria pueden incluir también una cantidad de un agente terapéuticamente activo de liberación inmediata para un efecto terapéutico rápido. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pelets separados dentro de una cápsula de gelatina, o se puede recubrir sobre la superficie de las
- 55 multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o incorporado en la matriz). Las formas de dosificación unitarias de la presente invención pueden

contener también una combinación de perlas de liberación controlada y multipartículas de matriz para lograr el efecto deseado.

5 Las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención liberan con preferencia lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y exponen a líquidos gástricos y luego a líquidos intestinales. El perfil de liberación prolongada de las formulaciones extruidas de masa fundida 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, alterando el método de fabricación, etc.

10 En otras realizaciones de la invención, el material extruido de masa fundida se prepara sin la inclusión del agente terapéuticamente activo que se añade después al material extruido. Tales formulaciones tendrán normalmente el agente terapéuticamente activo mezclado junto con el material de matriz 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 terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

15 **Descripción detallada de las realizaciones de referencia**

Los siguientes ejemplos de referencia ilustran diversos aspectos de la presente invención. De ningún modo deben interpretarse que limitan las reivindicaciones.

20 Una comparación directa de las propiedades antagonistas competitivas de la naltrexona tras su coadministración con diferentes agonistas de opiáceos no se ha realizado antes de la presente invención según el conocimiento de los inventores. Sin embargo, se han realizado estudios de dependientes de la dosis evaluando las propiedades del antagonista de opiáceo en sujetos que recibieron heroína o morfina. En general, la administración previa de 50 mg de naltrexona 24 horas antes de la administración de 25 mg de heroína intravenosa bloqueó completamente o atenuó los efectos del agonista de opiáceo. 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 DE REFERENCIA 1

30 En el Ejemplo 1, se llevó a cabo un estudio cruzado, de cuatro vías, de unidosis, controlado por placebo, simple ciego y aleatorio que evaluó si una solución oral de 6,4 mg de naltrexona bloquearía las propiedades agonistas de opiáceos de 15 mg de hidrocodona en 6 voluntarias normales sanas. La población del estudio incluyó sólo mujeres porque observaciones anteriores habían indicado que las mujeres tienen una mayor sensibilidad a los efectos agonistas de 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 solución oral de 3,2 mg de naltrexona, HYIR/APAP (2 x 7,5 mg) y solución oral de 6,4 mg de naltrexona, comprimidos comparativos HYIR (2 comprimidos de 750 mg 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. Entre las dosis se realizó un período de lavado de 48 horas. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a cuatro secuencias de tratamiento de los cuatro grupos de tratamiento. Los sujetos se presentaron en la instalación de la prueba la tarde anterior a la primera dosis y permanecieron confinados allí hasta la terminación de la evaluación 40 horas después de la última dosis. Las medidas de seguridad consistieron en informes de episodios adversos, signos vitales, valores anómalos del laboratorio, examen físico anómalo 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

45 Los cuatro tratamientos fueron los siguientes: comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata (2 x 7,5 mg) y solución oral de 3,2 mg de naltrexona. Comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata (2 x 7,5 mg) y solución oral de 6,4 mg de naltrexona. Comprimidos comparativos de hidrocodona de liberación inmediata 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

50 Los productos evaluados en este estudio incluyen Vicodin ES® (7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 750 mg de paracetamol, Knoll Pharmaceuticals), Trilisate® (750 mg de trisalicilato de colina y magnesio, Purdue Frederick) que sirvió como comparativo 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 triplista se seleccionó para ser utilizado como el "comparativo" puesto que su aspecto físico es similar al de Vicodin ES® y no tiene ningún efecto sobre el sistema nervioso central o la medición de la pupila. 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 global en la

preparación de la solución oral. Un farmacéutico de investigación *in situ* reconstituyó la solución oral a partir del polvo de naltrexona en un ambiente estéril utilizando técnicas farmacéuticas apropiadas. Se utilizó polvo de naltrexona (Mallinckrodt Chemical) para formular la solución de naltrexona. Se prepararon soluciones madre individuales de naltrexona usando una modificación del método propuesto por Tsang and Holtzman. Tsang BK., Holtzman R. "Room Temperature Stability of Liquid Naltrexone" *Anesthesiology* 1995;83:A864. 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 se disolvió en 50 mL de agua destilada y 50 mL de jarabe simple (NF) para un volumen final de 100 mL. La concentración de las soluciones finales era 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. Se añadió un agente amargo, polvo de Bitterguard (benzoato de denatonio, NF), 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 una lente de 75 mm y flash electrónico anular incorporado usando la película Polacolor ER 669 *instant pack*. Este método ha llegado a ser aceptado como una forma precisa y segura para estudiar pupilas y es considerado comúnmente que solo es superado por la técnica de pupilometría de televisión infrarroja (un método más versátil y sofisticado, pero también mucho más cara y engorroso). 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.

Los diámetros de la pupila se midieron como sigue: la cámara se modificó cubriendo dos pequeñas secciones del flash anular en las posiciones 3 y 9 en punto del reloj, de forma que el reflejo corneal del flash no oscureciera el margen pupilar horizontal. La cámara se colocó centrada delante de la cara del sujeto ocupando un marco de 6,72 cm (3 pulgadas) contra los bordes orbitales laterales y los ojos 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 blanco no acomodaticio en la distancia, reduciendo así el reflejo cercano. Se tomó la fotografía mientras la voluntaria se fijaba en la distancia. Todas las fotografías se tomaron con luz ambiente constante. La latencia pupilar fue tal que el flash no afectó al diámetro pupilar. Después del flash se produce una constricción tónica de la pupila, 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. El revelado de la impresión durante la longitud de tiempo recomendada (aproximadamente un (1) minuto, variando con la temperatura ambiente) producirá una fotografía de escala uno a uno del centro de la cara de las voluntarias, con las pupilas en la parte superior de la fotografía. El diámetro pupilar horizontal se mide después usando una lupa *simple plus* con un retículo incorporado 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 puntos 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 puntos evaluados por el sujeto 10 minutos antes de la toma de muestra de sangre. Los artículos se refieren a signos de los fármacos agonistas de 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 relajada?, 4) ¿se siente somnolienta?, 5) ¿se siente ebria?, 6) ¿se siente nerviosa?, 7) ¿se siente llena de energía?, 8) ¿siente que necesita hablar?, 9) ¿siente malestar en el estómago?, 10) ¿se siente mareada?. El sujeto valoró después la pregunta colocando una marca vertical a lo largo de la escala analógica visual (EAV) de 100 mm 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 base (dentro de los 30 minutos anteriores a 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 como se mide en una escala analógica visual en el cuestionario modificado sobre efectos de fármacos específicos ("MSDEQ") en la línea base y a 0,5, 1, 2, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosis.

Se examinaron visualmente y estadísticamente gráficos separados para las once respuestas (preguntas MSDEQ y medición del diámetro pupilar) frente a la dosis de naltrexona para determinar la dosis nominalmente eficaz de naltrexona en combinación con la dosis de hidrocodona usada en el estudio.

Los episodios adversos informados fueron los comúnmente asociados con la administración de analgésicos opiáceos, y la mayoría fueron clasificados como "suaves". No se produjeron ningún episodio adverso grave ni muertes y ningún paciente fue apartado del estudio como consecuencia de efectos adversos.

Los resultados se presentan en las Figuras 1 y 2.

La Figura 1 muestra el antagonismo de naltrexona al "efecto del fármaco" en la EAV (escala analógica visual) inducido por hidrocodona. Esto se refiere a la primera pregunta del cuestionario modificado sobre efectos de fármacos específicos 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 disminuyó el "efecto del fármaco" en la EAV 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 naltrexona a la constricción pupilar inducida por hidrocodona. Estos resultados también sugieren un efecto dosis-respuesta para 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 hidrocodona en mayor grado que la dosis de 3,2 mg de naltrexona. La constricción pupilar de 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. El grupo de hidrocodona más placebo de naltrexona experimentó la constricción pupilar mayor y por lo tanto, tuvo las mediciones menores para el diámetro pupilar.

Ejemplo de referencia 2

En el Ejemplo 2 se llevó a cabo un estudio cruzado, simple ciego, aleatorio, de diez periodos, que evaluó la relación entre naltrexona oral e hidrocodona oral que minimizaría nominalmente los efectos agonistas de opiáceos en mujeres voluntarias normales, sanas. Veintiún sujetos se enrolaron en el estudio y 16 lo completaron. Los diez tratamientos incluyeron HYIR/APAP (2 comprimidos de 7,5 mg de hidrocodona y 750 mg de paracetamol 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 comparativos de hidrocodona de liberación inmediata (comprimidos de Trilisato®, 2 x 750 mg) con solución oral de naltrexona placebo. Todos los tratamientos fueron administrados en condiciones de ayuno. Entre las dosis se realizó un periodo de lavado de 48 horas. Los sujetos fueron asignados al azar para diez secuencias de tratamiento de los diez grupos tratados. Los sujetos se presentaron en la instalación de la prueba la tarde anterior a la primera dosis y permanecieron confinados allí hasta la terminación de la evaluación 24 horas después de la última dosis. Las medidas de seguridad consistieron en informes de episodios adversos, signos vitales, valores anómalos del laboratorio, examen físico anómalo y resultados del ECG. Se obtuvieron los niveles en plasma de hidrocodona, naltrexona y 6 β -naltrexol y se evaluaron y analizaron los valores farmacocinéticos. También se evaluaron los parámetros farmacodinámicos (tamaño de la pupila y cuestionario modificado sobre efectos de fármacos específicos).

Régimen de dosificación

El régimen de dosificación fue como sigue:

Se administraron comprimidos comparativos de hidrocodona de liberación inmediata (placebo) con 10 mL de solución oral de naltrexona (placebo) 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 más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) 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 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) 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 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) 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 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) 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 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) 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 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

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

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) con 10 mL de solución oral de naltrexona (6,4 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en períodos de 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

5 Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) con 10 mL de solución oral de naltrexona (9,6 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en períodos de 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis;

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona (2 x 7,5 mg) con 10 mL de solución oral de naltrexona (12,8 mg) a aproximadamente las 8:00 del día de la dosificación en períodos de 1 a 10 después de un ayuno de 8 horas. El ayuno continuó durante cuatro (4) horas más después de la dosis.

10 Los sujetos observaron un ayuno de 8 horas antes y ayunaron 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 la línea base (para hidrocodona, naltrexona y 6-β-naltrexol en plasma) antes de la administración de la dosificación (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. Todas las muestras se recogieron dentro de ± 2 minutos de la hora programada. Las mediciones de los siguientes parámetros farmacodinámicos fueron hechas antes de tomar muestras de sangre en la línea base (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 se disolvió en 50 mL de agua destilada y 50 mL de jarabe simple. 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 se preparó en los mismos vehículos que la solución activa. Se añadió un agente amargo, polvo de Bitterguard (benzoato de denatonio), para proporcionar un sabor similar a la solución activa.

Mediciones farmacodinámicas

25 Las mediciones farmacodinámicas del Ejemplo 2 se obtuvieron según los procedimientos establecidos con respecto al Ejemplo 1 anterior.

30 La puntuación media del "efecto del fármaco" en la EAV y el diámetro pupilar frente al tiempo para cada uno de los tratamientos se presentan en las Figuras 3 y 4, respectivamente. En general, la administración de una sola dosis de hidrocodona de liberación inmediata/paracetamol ("HYIR/APAP") con dosis crecientes de naltrexona (intervalo de 0 mg a 12,8 mg) dio como resultado una disminución global en la puntuación del "efecto del fármaco" en la EAV y una disminución en la contracción pupilar. Las Figuras 5 y 6 presentan la puntuación máxima media correspondiente del "efecto del fármaco" en la EAV (IC ± 95%) y el diámetro pupilar mínimo medio (IC ± 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 del "efecto del fármaco" en la EAV.

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

40 Los episodios 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 episodios adversos. Dos de estos sujetos experimentaron episodios adversos, que fueron clasificados como no graves. Uno de estos sujetos desarrolló anemia que fue clasificada como grave y requirió terapia con hierro. Otros dos sujetos fueron retirados del estudio, porque sus médicos entendieron que en su historial médico había información que no hacía posible su participación. En el presente estudio no se produjo ninguna muerte.

45 En general, la administración de una sola dosis de 15 mg de comprimidos de hidrocodona de liberación inmediata con dosis crecientes de naltrexona en solución oral (intervalo de 0 mg - 12,8 mg) dio como resultado una disminución global de la puntuación del "efecto del fármaco" en la EAV y un aumento en el diámetro pupilar.

Ejemplo de referencia 3

50 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 crecientes de naltrexona controlado por placebo, unidosis, simple ciego, en sujetos físicamente dependiente de opiáceos. Los sujetos experimentales (5) eran dependientes de opiáceos, según se determinó por ingestión de Narcan, puntuaciones del índice de gravedad de la adicción, examen físico, observación y resultados del cribado de los fármacos en orina, y que actualmente no buscaban tratamiento para su adicción. Para evaluar la abstinencia precipitada tras la coadministración de hidrocodona de liberación

inmediata y naltrexona, se seleccionó una dosis de 30 mg de hidrocodona de liberación inmediata para simular un nivel de dosis utilizado por individuos que abusan de hidrocodona. Se trata también de una dosis que se considera 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 de 30 mg de hidrocodona/paracetamol (HYIR/APAP) (Lortab® 3 x 10 mg) y dosis crecientes de soluciones orales con 0, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg y 2,0 mg de naltrexona. Comprimidos de liberación inmediata de 30 mg de hidrocodona/paracetamol (HYIR/APAP) (Lortab® 3 x 10 mg) y solución oral de naltrexona placebo. La solución oral de naltrexona y la solución placebo se prepararon de acuerdo con los Ejemplos 1-2.

Se estabilizaron los sujetos 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 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. Se estabilizaron los sujetos 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 estudio del siguiente tratamiento en el siguiente orden ascendente:

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

Tratamiento N° 2: comprimidos de 30 mg de HYIR/APAP (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con solución oral de 0,25 mg 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 más después de la dosis.

Tratamiento N° 3: comprimidos de 30 mg de HYIR/APAP (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con solución oral de 0,5 mg 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 más después de la dosis.

Tratamiento N° 4: comprimidos de 30 mg de HYIR/APAP (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con solución oral de 1,0 mg 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 más después de la dosis.

Tratamiento N° 5: comprimidos de 30 mg de HYIR/APAP (Lortab® 3 x 10 mg) administrados con solución oral de 2,0 mg 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 más después de la dosis.

Se recogieron muestras de sangre 0,5 horas antes de la dosis y a 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la dosis. Se realizaron mediciones del diámetro pupilar usando un pupilómetro Pupilsan y se registraron 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 y se retiró uno de los sujetos. El efecto de naltrexona fue una ligera abstinencia (síntomas de abstinencia) a 1 y 2 mg.

Se modificó el protocolo y doce sujetos experimentales participaron en el protocolo, que era idéntico al estudio descrito excepto por la mayor relación 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 síntomas de abstinencia de opiáceos de cada uno de ellos. Los signos de abstinencia incluyen mala ventilación o rinorrea, lagrimeo, bostezo, sudoración, temblores, vómitos, piloerección, midriasis, irritabilidad y agitación. Los síntomas de abstinencia incluyen sensación de cambio de temperatura, dolor de 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 medición 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 se evaluaron fueron como se indica a continuación: gusta/no gusta el fármaco, 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 de mareo. También se observaron los siguientes síntomas en los sujetos: bostezo, rascamiento, relajación, congestión nasal, irritabilidad, abstinencia. Además se monitorizaron la presión arterial, frecuencia del pulso, ritmo respiratorio, tamaño de la pupila y temperatura corporal.

5 A continuación se presentan los datos de cinco de los sujetos. Las Figuras 7A-C ilustran las puntuaciones medias de los cuestionarios para la percepción subjetiva de hidrocodona, representados gráficamente en función del tiempo después de la administración y en función de la dosis de naltrexona. La Figura 7A muestra la capacidad de los sujetos para sentir el efecto de hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona. Las Figuras 7B y 7C ilustran las experiencias subjetivas favorables o desfavorables de los sujetos con hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona, respectivamente.

10 Las Figuras 8A y B ilustran las puntuaciones medias de la percepción subjetiva de los efectos de hidrocodona, representadas gráficamente en 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 por los sujetos del efecto de hidrocodona en presencia de cantidades variables de naltrexona. La Figura 8B ilustra la experiencia subjetiva de enfermedad en presencia de cantidades variables de naltrexona. La Figura 9A ilustra el efecto sobre el tamaño de la pupila de 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.

15 Las Figuras 10A-C presentan las áreas bajo las curvas (abreviadamente AUC por la expresión inglesa *areas under the curves*) que se presentan en las Figuras 7A-C, integradas en el período de observación de 6 horas, en función de la dosis de naltrexona y los niveles de confianza del 95% 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 eliminan la capacidad del sujeto para percibir el efecto de la hidrocodona: el AUC determinada experimentalmente (0 a 6 horas) observada para cada dosis de naltrexona se encuentra totalmente dentro de los límites de confianza del 95% para la respuesta al placebo de naltrexona. La Figura 10B ilustra el AUC (0 a 6 horas) para la experiencia subjetiva favorable de sujetos a la hidrocodona en 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 determinada experimentalmente (0 a 6 horas) disminuyó por debajo de los límites de confianza del 95% para el placebo de 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 determinada experimentalmente (0 a 6 horas) aumentó por encima de los límites de confianza del 95% para el placebo de naltrexona a aproximadamente 1 mg de naltrexona.

20 Las Figuras 11A-C presentan las áreas bajo las curvas presentadas en las Figuras 8A-B y Figura 9A, integradas en el período de observación de 6 horas, en función de la dosis de naltrexona y los niveles de confianza del 95% para la respuesta al 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 cantidades variables de naltrexona. La Figura 11A demuestra que dosis de naltrexona mayores que aproximadamente 0,75 mg dan como resultado experiencias subjetivas de enfermedad: el AUC determinada experimentalmente (0 a 6 horas) observada en la Figura 8A para cada dosis de naltrexona aumenta por encima de los límites de confianza del 95% para la respuesta al placebo de naltrexona a aproximadamente 0,75 mg de naltrexona. La Figura 11B ilustra el AUC (0 a 6 horas) para la percepción por el sujeto de enfermedad en presencia de cantidades variables de naltrexona. La Figura 11B demuestra que dosis de naltrexona mayores que aproximadamente 0,75 mg dan como resultado la experiencia subjetiva de enfermedad: el AUC determinada experimentalmente (0 a 6 horas) observada en la Figura 8B para cada dosis de naltrexona aumenta por encima de los límites de confianza del 95% para la respuesta al placebo de naltrexona a aproximadamente 0,75 mg de naltrexona.

45

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de liberación prolongada para uso en el tratamiento del dolor mientras que se reduce el potencial abuso oral de la forma de dosificación por un adicto que intenta conseguir euforia tomando, de una vez, una dosis mayor de la usualmente prescrita,
- 5 comprendiendo la forma de dosificación en combinación una dosis por vía oral analgésicamente eficaz de un agonista de opiáceo y un antagonista de opiáceo,
- 10 proporcionando la relación de antagonista de opiáceo a agonista de opiáceo un producto de combinación que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral a un sujeto humano físicamente no dependiente, pero que proporciona un efecto de aversión en sujetos humanos físicamente dependientes cuando se administra por vía oral a la misma dosis o en una dosis mayor que la dosis analgésicamente eficaz,
- 15 en donde dicho agonista de opiáceo es oxicodona, en donde la oxicodona está incluida en una cantidad de 2,5 a 800 mg,
- comprendiendo además un portador de liberación prolongada, de tal modo que la forma de dosificación es administrable sobre la base de dos veces al día o una vez al día.
2. La forma de dosificación oral de liberación prolongada para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de antagonista incluida en la forma de dosificación oral causa una experiencia de aversión en adictos físicamente dependientes que toman aproximadamente 2-3 veces la dosis de opiáceo usualmente prescrita.
3. La forma de dosificación oral de liberación prolongada para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. La forma de dosificación oral de liberación prolongada para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista de opiáceo se selecciona del grupo que consiste en naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfan, naltrexona y sus mezclas.
- 25 5. La forma de dosificación oral de liberación prolongada para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, que comprende además un fármaco no opiáceo adicional seleccionado del grupo que consiste en un NSAID, un inhibidor de COX-2, paracetamol, aspirina, un antagonista de receptores de NMDA, un fármaco que bloquea una de las principales consecuencias intracelulares de la activación de receptores de NMDA, un antitusivo, un expectorante, un descongestionante, un antihistamínico y sus mezclas.

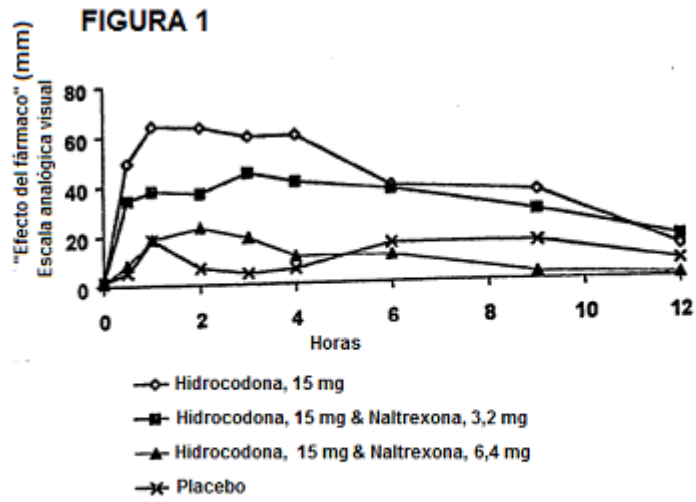


FIGURA 2

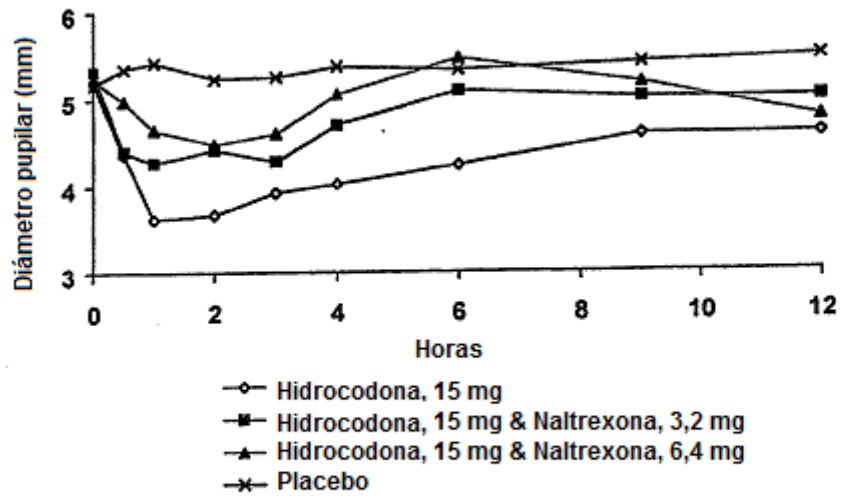


FIGURA 3

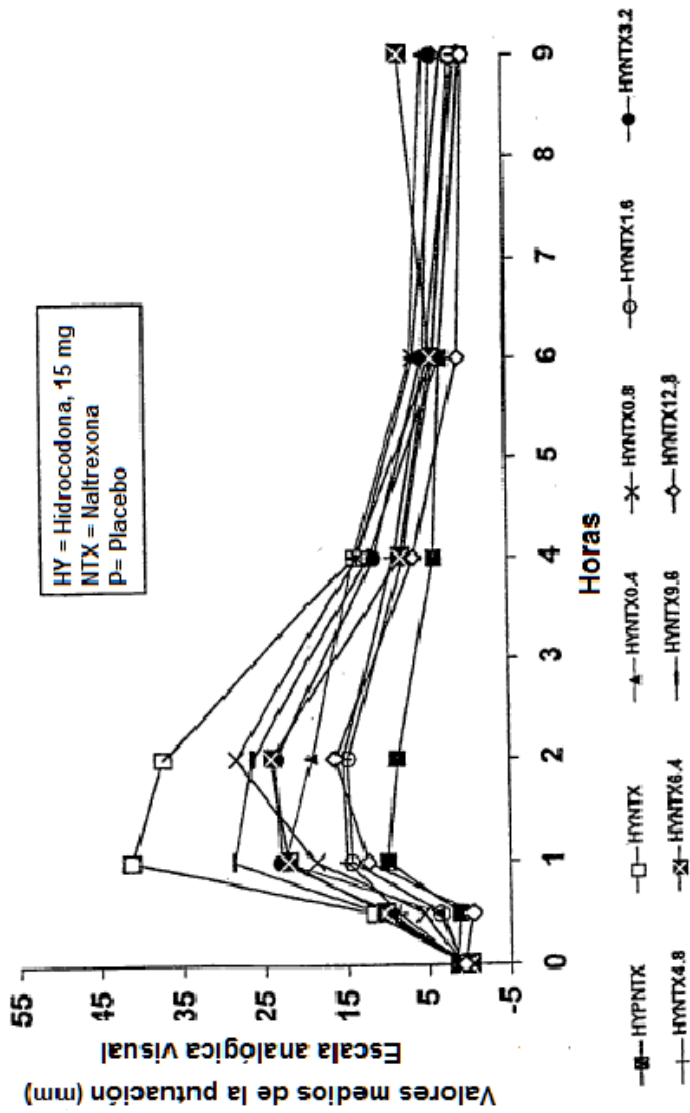
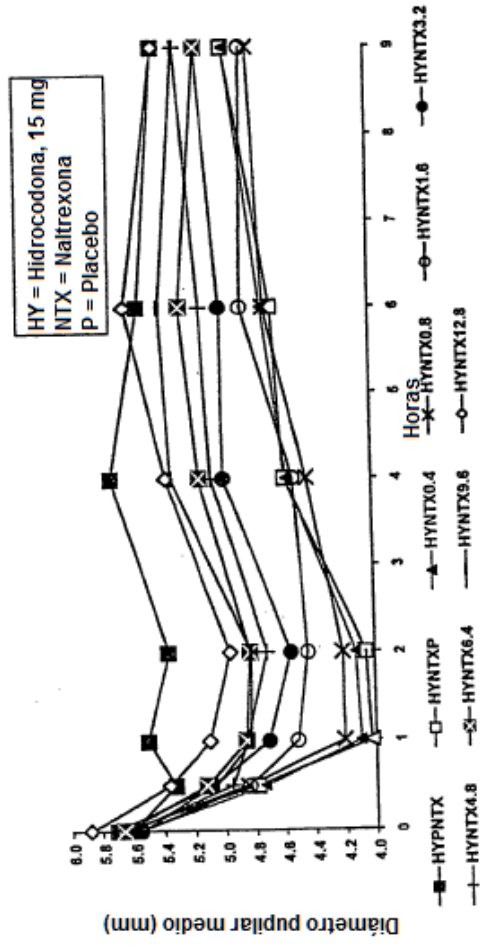


FIGURA 4



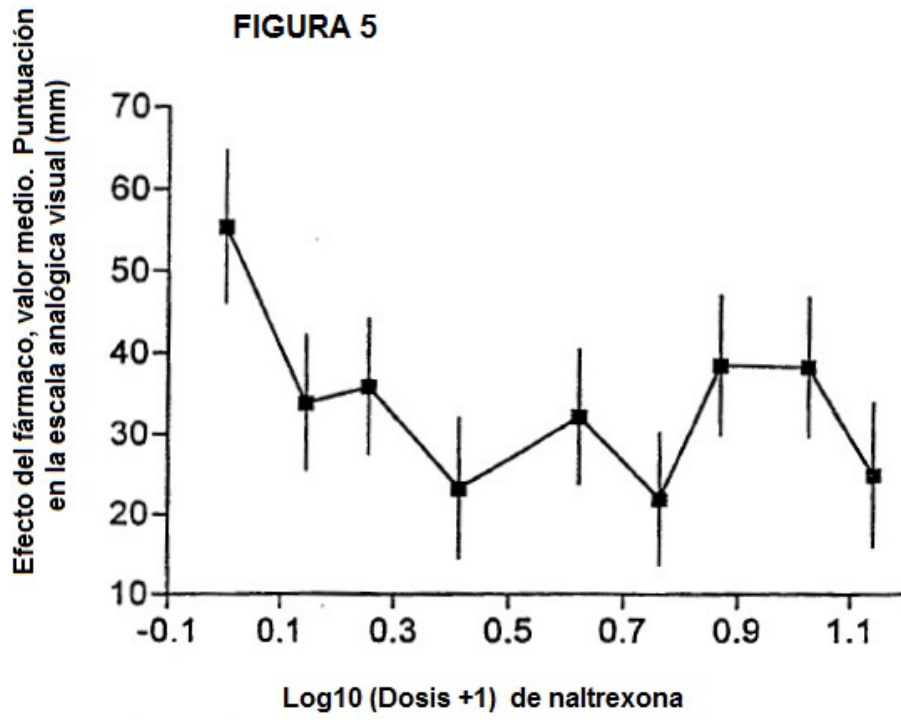


FIGURA 6

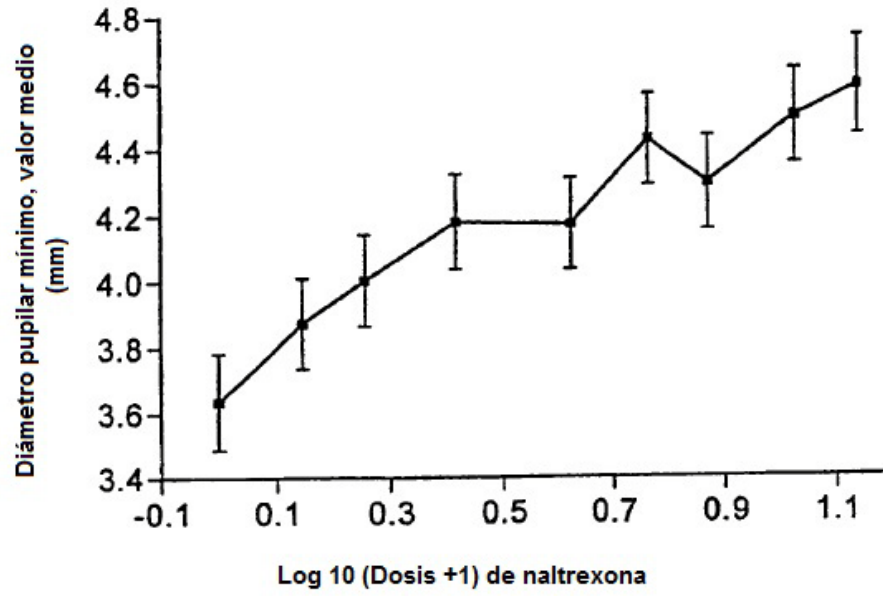


FIGURA 7B

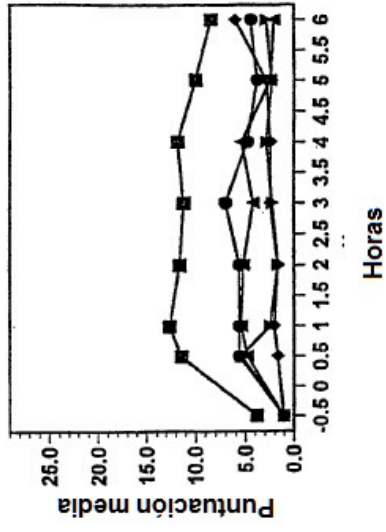
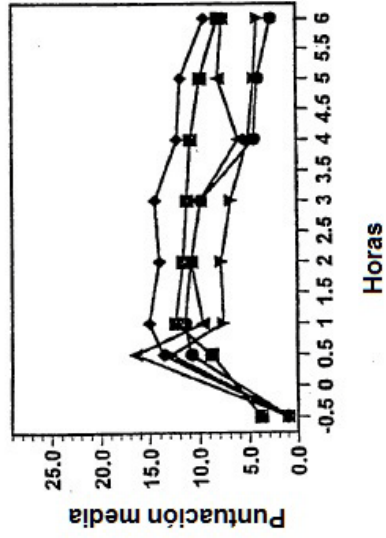
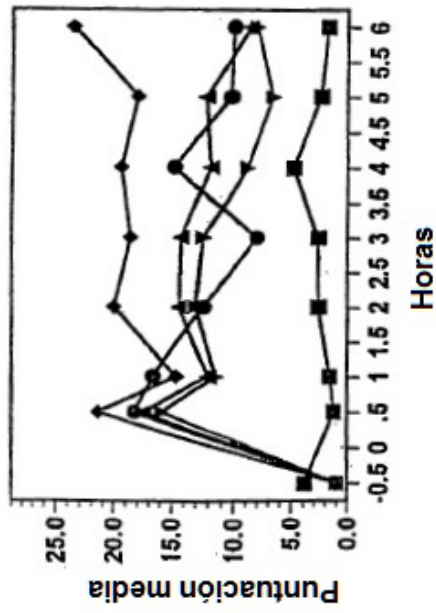


FIGURA 7A



Dosis de naltrexona
—■— 0 mg —●— 1 mg —▲— 2 mg —◆— 4 mg —▼— 8 mg

FIGURA 7C



Dosis de naltrexona
—■— 0 mg —●— 1 mg —▲— 2 mg —◆— 4 mg —▼— 8 mg

FIGURA 8B

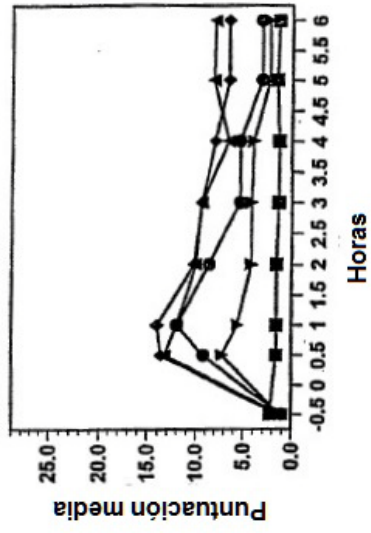
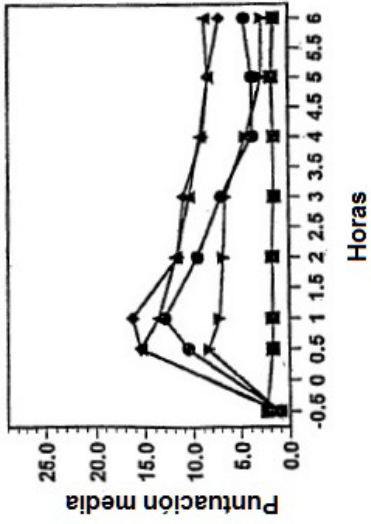
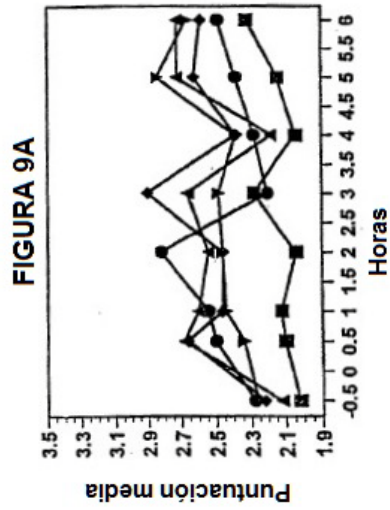
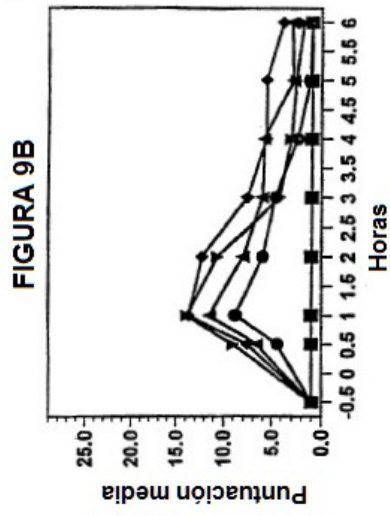


FIGURA 8A



Dosis de naltrexona
-■- 0 mg -●- 1 mg -▲- 2 mg -◆- 4 mg -▼- 8 mg



Dosis de naltrexona
—■— 0 mg —●— 1 mg —▲— 2 mg —◆— 4 mg —▼— 8 mg

