(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 540 103**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)
A61P 25/36	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2001** **E 10011789 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 2277521**

(54) Título: **Formulaciones orales de agonistas opioides resistentes a manipulaciones indebidas**

(30) Prioridad:

08.02.2000 US 181369 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

OSHLACK, BENJAMIN;
WRIGHT, CURTIS y
HADDOX, J. DAVID

(74) Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 540 103 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

Formulaciones orales de agonistas opioides resistentes a manipulaciones indebidas

[0001] Los opioides, conocidos también como agonistas opioides, son un grupo de fármacos que presentan propiedades de tipo opio o morfina. Los opioides se utilizan principalmente como analgésicos de moderados a fuertes, aunque tienen también muchos otros efectos farmacológicos, entre los que se incluyen somnolencia, depresión respiratoria, cambios del estado de ánimo y confusión mental sin pérdida resultante de la conciencia. Los opioides actúan como agonistas, interaccionando con sitios de unión estereoespecíficos y saturables en el cerebro y otros tejidos. Los péptidos endógenos de tipo opioide están presentes particularmente en áreas del sistema nervioso central que se supone que están relacionadas con la percepción del dolor; con el movimiento, el estado de ánimo y la conducta, y con la regulación de funciones neuroendocrinológicas. El opio contiene más de veinte alcaloides diferenciados. En este grupo se incluyen morfina, codeína y papaverina.

[0002] A mediados del siglo diecinueve, comenzó a extenderse por todo el mundo de la medicina el uso de alcaloides puros, tales como morfina, en lugar de preparaciones de opio crudo. El uso parenteral de morfina tendió a producir una variedad más severa de uso compulsivo de fármacos que las preparaciones de opio crudo. El problema de la adicción a los opioides estimuló una búsqueda de analgésicos potentes que quedaran exentos del potencial de producir adicción. Para 1967, los investigadores habían concluido que las interacciones complejas entre fármacos de tipo morfina, antagonistas, y lo que entonces se denominaba “agonista-antagonista mixto” se podían explicar mejor postulando la existencia de más de un tipo de receptor para opioides y fármacos relacionados. Con la llegada de entidades nuevas totalmente sintéticas con acciones de tipo morfínico, el término “opioide” se mantuvo en general como una designación genérica para todas las sustancias exógenas que se unían estereoespecíficamente a cualquiera de varias subespecies de receptores opioides y producían acciones agonistas. Aunque la mejor comprensión de esto hizo avanzar la ciencia de la farmacología, no dio como resultado el desarrollo de un opioide analgésico exento de potencial de abuso.

[0003] El potencial del desarrollo de tolerancia y dependencia física con el uso repetido de opioides es un rasgo característico de todos los fármacos opioides, y la posibilidad de desarrollar dependencia sicológica (es decir, adicción) es una de las preocupaciones principales en el uso del tratamiento del dolor con opioides, aun cuando la adicción iatrogénica es infrecuente. Otra de las preocupaciones principales asociadas al uso de opioides es el desvío de estos fármacos desde el paciente con dolor a otro (no paciente) con fines ilícitos, por ejemplo, a un adicto.

[0004] El potencial de abuso global de un opioide no queda establecido por un solo factor cualquiera. Por el contrario, existe una combinación de factores, que incluyen la capacidad del fármaco de producir el tipo de dependencia física en la que la abstinencia del fármaco provoca la suficiente angustia como para producir una conducta de búsqueda de fármacos; la capacidad de suprimir síntomas de abstinencia provocados por la abstinencia de otros agentes; el grado en el que induce euforia similar a la producida por la morfina y otros opioides; los patrones de toxicidad que se producen cuando el fármaco se dosifica por encima de su intervalo terapéutico normal; y características físicas de los fármacos tales como la hidrosolubilidad. Dichas características físicas pueden determinar si es probable el abuso del fármaco por la vía parenteral.

[0005] En los Estados Unidos, el esfuerzo por controlar al usuario compulsivo de fármacos incluye esfuerzos por controlar la disponibilidad del fármaco planteando restricciones sobre el uso de opioides en el tratamiento del dolor de usuarios compulsivos de fármacos. En la práctica, normalmente el médico se enfrenta a la elección de administrar analgésicos opioides potentes incluso a personas que parecen predispuestas a desarrollar dependencia sicológica, es decir, adicción, sobre dichos fármacos. Considerando este problema, se ha recomendado que a estos pacientes no se les debería ofrecer un opioide cuando sea suficiente otro fármaco sin potencial de abuso; y además que a estos pacientes no se les debería proporcionar una forma de dosificación de la que se pueda abusar parenteralmente y solamente se les debería ofrecer un suministro de unos pocos días cada vez.

[0006] Se han identificado por lo menos tres patrones básicos de uso y dependencia de los opioides. El primero implica individuos cuyo uso de los fármacos comienza en el contexto del tratamiento médico y que obtienen sus suministros iniciales a través de fuentes legítimas, por ejemplo, médicos. Otro patrón comienza con un uso experimental o “recreativo” del fármaco y progresa hacia un uso más intenso. Un tercer patrón implica usuarios que comienzan con uno u otro de los patrones anteriores, pero que posteriormente cambian a opioides orales, tales como metadona, obtenidos a partir de programas autorizados de tratamiento de adicciones.

[0007] La tolerancia hace referencia a la necesidad de incrementar la dosis de opioide durante un periodo 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 una reducción de la analgesia, la euforia, u otros efectos opioides. Se ha observado que se desarrolla un grado importante de tolerancia a los efectos depresores respiratorios, analgésicos, sedantes, eméticos y euforizantes de los opioides. No obstante, el ritmo con el que se puede desarrollar esta tolerancia, o bien en un adicto o bien en un paciente que requiera tratamiento del dolor, depende del patrón de uso. Si el opioide se usa frecuentemente, puede que sea necesario incrementar la dosis. La tolerancia no se desarrolla de forma equitativa o con el mismo ritmo

para todos los efectos de opioides, e incluso usuarios que son altamente tolerantes a efectos depresores respiratorios continúan presentando miosis y estreñimiento. La tolerancia a los opioides desaparece en gran medida cuando se ha completado el síndrome de abstinencia.

[0008] La dependencia física se puede desarrollar por administraciones repetidas o un uso prolongado de opioides. La dependencia física se manifiesta gradualmente después de interrumpirse el uso de los opioides o se manifiesta de forma precipitada (por ejemplo, en unos pocos minutos) después de la administración de un antagonista narcótico (a lo cual se hace referencia como "síndrome de abstinencia precipitado"). En función del fármaco para el cual se ha establecido la dependencia y de la duración de uso y la dosis, los síntomas del síndrome de abstinencia varían en número y tipo, duración y severidad. Los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia incluyen anorexia, pérdida de peso, dilatación pupilar, escalofríos alternados con sudoración excesiva, calambres abdominales, náuseas, vómitos, espasmos musculares, hiperirritabilidad, lagrimeo, rinorrea, cutis anserina y aumento del ritmo cardiaco. Los síndromes de abstinencia naturales comienzan a producirse típicamente entre 24 y 48 horas después de la última dosis, alcanzan la intensidad máxima aproximadamente el tercer día y puede que no comiencen a disminuir hasta la tercera semana. Los síndromes de abstinencia precipitados producidos por la administración de un antagonista opioide varían en cuanto a intensidad y duración con la dosis y el antagonista específico, aunque en general varían desde unos pocos minutos hasta varias horas de duración.

[0009] La dependencia sicológica (es decir, la adicción) de opioides está caracterizada por una conducta de búsqueda de fármacos dirigida a alcanzar un estado de euforia y escapar de, por ejemplo, presiones sicosocioeconómicas. Un adicto continuará administrándose opioides con fines no medicinales y a pesar de autolesionarse.

[0010] En la técnica, se han producido previamente intentos por controlar el potencial de abuso asociado a analgésicos opioides. Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona se ha utilizado en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, disponibles comercialmente como Talwin®Nx en Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx contiene clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin®Nx está indicado para el alivio de dolor moderado a severo. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene una baja actividad cuando se toma oralmente, e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. No obstante, esta cantidad de naloxona proporcionada parenteralmente tiene una acción antagonista profunda con respecto a analgésicos narcóticos. De este modo, la inclusión de naloxona pretende poner freno a una forma de uso indebido de pentazocina oral, que se produce cuando la forma de dosificación se solubiliza y es inyectada. Por esta razón, esta dosificación tiene un potencial de uso indebido parenteral el cual es menor que el de formulaciones orales de pentazocina anteriores. No obstante, sigue estando sujeta a uso indebido y abuso por parte de los pacientes por vía oral, por ejemplo, mediante la toma de múltiples dosis de una sola vez por parte del paciente. En Alemania ha estado disponible desde 1978 (Valoron®N, Goedecke) una terapia combinada fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para la gestión del dolor severo. El fundamento para la combinación de estos fármacos es un alivio eficaz del dolor y la prevención de la adicción a la tilidina a través de antagonismos inducidos por naloxona en el receptor de morfina. En 1991 se introdujo en Nueva Zelanda (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) una combinación fija de buprenorfina y naloxona para el tratamiento del dolor.

Objetivos y resumen de la invención

[0011] Es un objetivo de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de un agonista opioide que sea útil para reducir el potencial de abuso del agonista opioide contenido en la misma.

[0012] Es un objetivo de una realización preferida de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de un agonista opioide que sea útil para reducir el abuso de potencial del agonista opioide sin influir en los efectos analgésicos del agonista opioide o incurrir en el riesgo de precipitar el síndrome de abstinencia.

[0013] Es un objetivo de una realización preferida de la invención proporcionar una forma de dosificación oral de un agonista opioide que sea resistente al uso indebido, al abuso o al desvío, en la que dicha resistencia no dependa de diferencias específicas de cada paciente individual en los efectos de mezclas administradas conjuntamente de agonistas y antagonistas opioides.

[0014] Es un objetivo de una realización preferida de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que contenga una dosis eficaz de un agonista opioide junto con una dosis de antagonista opioide que no haga variar la eficacia analgésica del agonista opioide cuando la forma de dosificación se administre intacta oralmente, pero que pueda evitar el abuso si la forma de dosificación se manipula indebidamente interfiriendo con el efecto del agonista opioide.

[0015] Es un objetivo de una realización preferida de la invención proporcionar un método para evitar el abuso de una forma de dosificación oral de opioides en la que la forma de dosificación incluye también una dosis de antagonista opioide que es secuestrada, por ejemplo, no está biodisponible, cuando la dosis se administra intacta pero está biodisponible cuando la forma de dosificación se manipula indebidamente (por ejemplo, en un intento de uso indebido

de la dosis de analgésico opioide).

[0016] Es un objetivo adicional de una realización preferida de la invención proporcionar formas de dosificación oral que estén destinadas o sean adecuadas para su uso en la gestión de dolor agudo o crónico donde se deba evitar la alteración de los efectos analgésicos del agonista opioide, tal como en casos de tolerancia, dependencia física o variabilidad individual en el metabolismo o la fisiología hepáticos.

[0017] Es un objetivo adicional de una realización preferida de la invención proporcionar un método de tratamiento de dolor en pacientes humanos, con una forma de dosificación oral de un agonista opioide al mismo tiempo que se reduce su uso indebido por vía oral, parenteral, intranasal y/o sublingual.

[0018] Algunos o la totalidad de los objetivos anteriores y otros se logran mediante realizaciones de la presente invención, la cual se refiere en parte a una forma de dosificación oral que comprende un agonista opioide y un antagonista opioide, en la que el antagonista opioide está presente en una forma sustancialmente no liberable (es decir, “secuestrado”). En realizaciones preferidas, la forma de dosificación contiene una cantidad oral y terapéuticamente eficaz del agonista opioide, proporcionando la forma de dosificación un efecto analgésico deseado. Puesto que el antagonista opioide está presente en una forma sustancialmente no liberable, el mismo no bloquea sustancialmente el efecto analgésico del agonista opioide cuando la forma de dosificación se administra intacta oralmente, y no plantea ningún riesgo de precipitación de síndrome de abstinencia en pacientes tolerantes a opioides o dependientes de los mismos.

[0019] En realizaciones preferidas, la forma de dosificación oral de la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en forma liberable y (ii) un antagonista opioide secuestrado que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta es aproximadamente 4:1 ó mayor, basándose en la disolución in-vitro, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C en donde el agonista y el antagonista están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otro en dos capas diferenciadas.

[0020] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en forma liberable y (ii) un antagonista opioide secuestrado que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta es aproximadamente 4:1 ó mayor, basándose en la disolución in-vitro, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C en donde el antagonista está en forma de multipartículas recubiertas individualmente con un material secuestrante que evita sustancialmente la liberación del antagonista.

[0021] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en forma liberable y (ii) un antagonista opioide secuestrado que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta es aproximadamente 4:1 ó mayor, basándose en la disolución in-vitro, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C en donde el antagonista está dispersado en una matriz que comprende un material secuestrante que evita sustancialmente la liberación del antagonista.

[0022] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en forma liberable y (ii) un antagonista opioide secuestrado que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista contenida en la forma de dosificación intacta con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta después de 1 hora es aproximadamente 4:1 ó mayor, basándose en la disolución in-vitro, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C en donde el agonista y el antagonista están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otro en dos capas diferenciadas.

[0023] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en una forma liberable; y (ii) un antagonista opioide secuestrado que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta después de 1 hora es menor que una cantidad bioequivalente a 0,25 mg de naltrexona, y la cantidad del antagonista liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación tras una manipulación indebida es una cantidad bioequivalente a 0,25 mg de naltrexona o mayor, basándose la liberación en la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y 37 grados

C, en donde el agonista y el antagonista están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otro en dos capas diferenciadas. Preferentemente, la cantidad de antagonista liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación manipulada indebidamente es una cantidad bioequivalente a aproximadamente 0,5 mg de naltrexona o mayor y/o la cantidad de antagonista liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación intacta es una cantidad bioequivalente a aproximadamente 0,125 mg de naltrexona o menor.

[0024] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioide en una forma liberable; y (ii) naltrexona secuestrada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la cantidad de naltrexona liberada desde la forma de dosificación intacta después de 1 hora es menor que 0,25 mg, y la cantidad de la naltrexona liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación tras una manipulación indebida es 0,25 mg o mayor, basándose la liberación en la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y 37 grados C, en donde el agonista y la naltrexona están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otra en dos capas diferenciadas. Alternativamente en esta realización, la cantidad de antagonista liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación manipulada indebidamente es aproximadamente 0,5 mg de naltrexona o mayor y/o la cantidad de antagonista liberada después de 1 hora desde la forma de dosificación intacta es aproximadamente 0,125 mg de naltrexona o menor.

[0025] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende (i) un efecto terapéutico de un agonista opioide; y (ii) un antagonista opioide secuestrado, de tal manera que, a 1 hora, después de la administración oral, la forma de dosificación intacta libera no más de aproximadamente un 25 % del antagonista, de manera que la forma de dosificación proporciona analgesia y el antagonista liberado no afecta a la eficacia de la analgesia, en donde el agonista y el antagonista están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otro en dos capas diferenciadas. Preferentemente, la forma de dosificación intacta libera no más de aproximadamente un 12,5 % del antagonista.

[0026] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende: (i) un agonista opioide en una forma liberable; y un (ii) antagonista opioide en forma sustancialmente no liberable en la que el antagonista está en forma de multipartículas recubiertas individualmente con un material que evita sustancialmente la liberación del antagonista.

[0027] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende: (i) un agonista opioide en una forma liberable; y un (ii) antagonista opioide en forma sustancialmente no liberable en la que el antagonista está dispersado en una matriz que comprende un material que evita sustancialmente la liberación del antagonista.

[0028] En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación intacta de la presente invención libera parte del antagonista opioide contenido en la misma a 1 hora después de la administración oral, por ejemplo, la forma de dosificación libera por lo menos 0,025 mg de naltrexona o una dosis bioequivalente de otro antagonista a 1 hora. En estas realizaciones, la forma de dosificación proporciona analgesia al paciente y el antagonista liberado no afecta a la eficacia analgésica. En estas realizaciones, la forma de dosificación preferentemente no libera 0,25 mg o más naltrexona a 1 hora después de la administración. La liberación de naltrexona desde la forma de dosificación intacta se puede medir, a efectos de estas realizaciones, basándose en la disolución in-vitro de la forma de dosificación a 1 hora en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y 37 grados C.

[0029] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende un agonista opioide y naltrexona o una sal de la misma en una forma sustancialmente no liberable; en la que el agonista y la naltrexona están por lo menos parcialmente dispersados entre sí.

[0030] En otras realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende un agonista opioide; y un antagonista opioide oralmente biodisponible en una forma sustancialmente no liberable; en la que el agonista y el antagonista están por lo menos parcialmente dispersados entre sí.

[0031] En realizaciones de la invención en las que el antagonista está en forma de multipartículas recubiertas con un material secuestrante, las multipartículas pueden estar en forma de perlas inertes recubiertas con el antagonista y con un sobrerrecubrimiento del material, o alternativamente en forma de una granulación que comprende el antagonista y el material. Las multipartículas pueden estar dispersadas en una matriz que comprende el agonista opioide o contenidas en una cápsula con el agonista opioide.

[0032] En realizaciones de la invención en las que el antagonista está dispersado en una matriz que comprende un material secuestrante que evita sustancialmente la liberación del antagonista, la matriz puede estar en forma de pellets. Los pellets pueden estar dispersados en otra matriz que comprende el agonista opioide o contenidos en una cápsula con el agonista opioide.

[0033] En otras realizaciones de la invención, parte del antagonista está en una matriz y/o parte del antagonista está en una perla recubierta.

[0034] En ciertas realizaciones de la invención que presentan la relación antes dada a conocer de aproximadamente 4:1 o mayor, en relación con la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de una manipulación indebida con respecto a la cantidad de dicho antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta sobre la base de la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y 37 grados C, la forma de dosificación intacta libera el 22,5 % ó menos del antagonista después de 1 hora y la forma de dosificación manipulada indebidamente libera el 90 % ó más de antagonista después de 1 hora. En otra realización, la forma de dosificación intacta libera el 20 % ó menos de dicho antagonista después de 1 hora, y la forma de dosificación manipulada indebidamente libera el 80 % ó más de antagonista después de 1 hora. En otra realización, la forma de dosificación intacta libera el 10 % ó menos de dicho antagonista después de 1 hora, y la forma de dosificación manipulada indebidamente libera el 40 % ó más de antagonista después de 1 hora. En otra realización, la forma de dosificación intacta libera el 5 % ó menos de dicho antagonista después de 1 hora, y la forma de dosificación manipulada indebidamente libera el 20 % ó más de antagonista después de 1 hora.

[0035] En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de una manipulación indebida con respecto a la cantidad de dicho antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C es 10:1 ó mayor, 50:1 ó mayor ó 100:1 ó mayor.

[0036] En ciertas realizaciones de la invención, el antagonista es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En dichas realizaciones, la forma de dosificación intacta preferentemente libera menos de 0,25 mg, preferentemente 0,125 mg o menos de naltrexona a 1 hora según las condiciones de disolución anteriores. Preferentemente, la forma de dosificación manipulada indebidamente libera 0,25 mg o más de naltrexona a 1 hora bajo las mismas condiciones.

[0037] En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación después de una manipulación indebida con respecto a la cantidad de dicho antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C es 10:1 ó mayor, 50:1 ó mayor ó 100:1 ó mayor.

[0038] En ciertas realizaciones de la forma de dosificación, el antagonista en una forma sustancialmente no liberable está adaptado para liberar menos del 15 % en peso in vivo después de 36 horas. En ciertas realizaciones de la forma de dosificación, el antagonista en una forma sustancialmente no liberable está adaptado para liberar menos del 8 % en peso in vivo después de 36 horas. En ciertas realizaciones de la forma de dosificación, el antagonista en una forma sustancialmente no liberable está adaptado para liberar menos del 3 % en peso in vivo después de 36 horas. En ciertas realizaciones de la forma de dosificación, el antagonista en una forma sustancialmente no liberable está adaptado para liberar menos del 1 % en peso in vivo después de 36 horas. En ciertas realizaciones de la forma de dosificación, el antagonista en una forma sustancialmente no liberable está adaptado para liberar menos del 0,5 % en peso in vivo después de 36 horas.

[0039] La invención se refiere también a métodos para evitar el abuso de un agonista opioide utilizando las formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento. El método puede comprender proporcionar el agonista opioide en una forma de dosificación oral junto con un antagonista opioide, en la que el antagonista opioide está presente en una forma que está en una forma sustancialmente no liberable al producirse la digestión cuando la integridad de la forma de dosificación se mantiene hasta que comienza la digestión, pero que se convierte en biodisponible si se somete a una manipulación indebida (por ejemplo, al machacarla, con fuerzas de corte que rompan la forma de dosificación, etcétera, disolventes o temperaturas mayores que 45 ºC).

[0040] Otra realización de la invención se refiere a un método de reducción del abuso de un agonista opioide en una forma de dosificación oral, que comprende la preparación de una forma de dosificación oral según se da a conocer en el presente documento. Por ejemplo, el método puede comprender la preparación de una forma de dosificación que comprende (i) una cantidad oral y terapéuticamente eficaz de un agonista opioide y (ii) un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable de tal manera que dicha forma de dosificación proporcione un efecto analgésico deseado y dicho antagonista no bloquee sustancialmente el efecto analgésico del agonista opioide cuando dicha forma de dosificación se administre intacta oralmente. En realizaciones alternativas, el efecto del agonista opioide se bloquea por lo menos parcialmente cuando dicha forma de dosificación se manipula indebidamente, por ejemplo, masticándola, machacándola o disolviéndola en un disolvente, y se administra oral, intranasal, parenteral o sublingualmente.

[0041] La invención se refiere también a un método de tratamiento de dolor con las formas de dosificación dadas a conocer en la presente. El método puede comprender proporcionar una forma de dosificación oral que contiene un agonista opioide en una forma liberable y un antagonista opioide en forma sustancialmente no liberable; y administrar oralmente la forma de dosificación oral intacta.

[0042] Otra realización de la invención se refiere a un método de tratamiento del dolor con las formas de dosificación dadas a conocer. En ciertas realizaciones, el método de tratamiento de dolor en pacientes con una forma de dosificación que presenta un menor potencial de abuso comprende proporcionar una forma de dosificación oral que contiene una forma liberable de un agonista opioide y una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide; y administrar oralmente la forma de dosificación oral para proporcionar un nivel de agonista en plasma sanguíneo mayor que la concentración analgésica mínima del agonista opioide.

[0043] La invención se refiere también a métodos de preparación de las formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento. En ciertas realizaciones, la invención comprende un método de preparación de una forma de dosificación oral que comprende el pretratamiento de un antagonista opioide para convertirlo en sustancialmente no liberable; y la combinación del antagonista pretratado con una forma liberable de un agonista opioide de manera que mantenga la integridad de la forma no liberable del antagonista.

[0044] Ciertas realizaciones de la invención se refieren a formulaciones en las que el agonista y el antagonista están dispersados entre sí y no están aislados uno con respecto a otro en dos capas diferenciadas. No obstante, en ciertas realizaciones, el agonista y el antagonista están parcialmente dispersados entre sí.

[0045] La expresión “eficacia analgésica” se define a efectos de la presente invención como una reducción satisfactoria o eliminación de dolor, junto con un nivel tolerable de efectos secundarios, según determine el paciente humano. La expresión “que no bloquea sustancialmente el efecto analgésico de un agonista opioide” significa que el antagonista opioide no bloquea los efectos del agonista opioide en un grado suficiente como para hacer que la forma de dosificación resulte terapéuticamente menos eficaz para proporcionar analgesia. La expresión “riesgo de precipitación de síndrome de abstinencia” significa que la acción correcta de la formulación no depende de una relación específica de agonista con respecto a antagonista o del metabolismo diferencial de cualquiera de los dos.

[0046] La expresión “un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable” se refiere a un antagonista opioide que no se libera o sustancialmente no se libera una hora después de que se administre oralmente la forma de dosificación intacta que contiene tanto agonista opioide como el antagonista opioide (es decir, sin haber sido manipulada indebidamente). A efectos de la invención, la cantidad liberada después de la administración oral de la forma de dosificación intacta se puede medir in-vitro a través de la disolución, a 1 hora, de la forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 75 rpm y a 37 grados C. A una forma de dosificación de este tipo se le hace referencia también como que comprende un “antagonista secuestrado”.

[0047] Aunque las realizaciones preferidas de la invención comprenden un antagonista opioide en una forma que evita completamente la liberación del antagonista opioide, la invención incluye también un antagonista en una forma sustancialmente no liberable. La expresión “sustancialmente no liberado” se refiere al antagonista que se podría liberar en una cantidad pequeña, siempre que la cantidad liberada no influya o no influya significativamente en la eficacia analgésica cuando la forma de dosificación se administre oralmente a humanos según se desee.

[0048] En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista es resistente a laxantes (por ejemplo, aceite mineral) usados para gestionar el retraso del tránsito colónico y a estados aclorhídricos.

[0049] En ciertas realizaciones, la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide comprende un antagonista opioide que se formula con uno o más de material hidrófobo farmacéuticamente aceptable, de tal manera que el antagonista no se libera o sustancialmente no se libera durante su tránsito a través del tracto gastrointestinal cuando se administra oralmente según se desee, sin haber sido manipulado indebidamente.

[0050] En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide es vulnerable a manipulaciones indebidas mecánicas, térmicas y/o químicas, por ejemplo, manipulaciones indebidas por medio de machacadura, corte, trituración, masticación y/o disolución en un disolvente en combinación con calentamiento (por ejemplo, mayor que aproximadamente 45 ºC) de la forma de dosificación oral. Cuando se manipule indebidamente de este modo, la integridad de la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide se verá comprometida, y el antagonista opioide resultará disponible para ser liberado. En ciertas realizaciones, cuando la forma de dosificación se mastica, machaca o disuelve y se calienta en un disolvente, y se administra oral, intranasal, parenteral o sublingualmente, el efecto analgésico o eufórico del opioide se reduce o elimina. En ciertas realizaciones, el efecto del agonista opioide es bloqueado por lo menos parcialmente por parte del antagonista opioide. En ciertas realizaciones alternativas, el efecto del agonista opioide es bloqueado sustancialmente por el antagonista opioide.

[0051] La expresión “manipulación indebida” significa cualquier manipulación por medios mecánicos, térmicos y/o químicos que cambia las propiedades físicas de la forma de dosificación, por ejemplo, con el fin de liberar el agonista opioide para una liberación inmediata si el mismo se encuentra en forma de liberación sostenida, o para conseguir que el agonista opioide esté disponible para un uso inapropiado tal como su administración por una vía alternativa, por ejemplo, parenteralmente. La manipulación indebida puede ser, por ejemplo, por medio de machacadura, corte, trituración, masticación, disolución en un disolvente, calentamiento (por ejemplo, mayor que aproximadamente 45 ºC), o cualquier combinación de los mismos.

[0052] La expresión “que bloquea por lo menos parcialmente el efecto opioide” se define a efectos de la presente invención de modo que significa que el antagonista opioide bloquea por lo menos significativamente el efecto eufórico del agonista opioide, reduciendo así el potencial de abuso del agonista opioide en la forma de dosificación.

[0053] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide comprende partículas de antagonista opioide en un recubrimiento que evita sustancialmente la liberación del antagonista. En realizaciones preferidas, el recubrimiento comprende uno o más de material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento es preferentemente impermeable al antagonista opioide contenido en el mismo y es insoluble en el sistema gastrointestinal, evitando sustancialmente de este modo la liberación del antagonista opioide cuando la forma de dosificación se administra oralmente según se desee.

[0054] Por consiguiente, cuando la forma de dosificación oral no se manipula indebidamente para comprometer la integridad del recubrimiento, el antagonista opioide contenido en la misma no se liberará sustancialmente durante su primera hora de tránsito a través del sistema gastrointestinal, y por lo tanto no estaría disponible para su absorción. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo comprende un polímero de celulosa o un polímero acrílico que es insoluble en los fluidos gastrointestinales e impermeable al antagonista opioide.

[0055] El término “partículas” de antagonista opioide, tal como se usa en el presente documento, se refiere a gránulos, esferoides, perlas o pellets que comprenden el antagonista opioide. En ciertas realizaciones preferidas, las partículas de antagonista opioide tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2 mm, más preferentemente un diámetro de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mm.

[0056] En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación oral comprende además un antagonista opioide en una forma liberable y por lo tanto tiene la capacidad de ser liberado desde la forma de dosificación oral cuando se administra oralmente, siendo la relación del agonista opioide con respecto a la forma liberable del antagonista opioide tal que la forma de dosificación, cuando se administra oralmente, es analgésicamente eficaz. Por ejemplo, cuando el antagonista opioide se recubre con un recubrimiento que evita sustancialmente su liberación, y a continuación se mezcla con un agonista opioide y se prensa para obtener comprimidos, ciertas cantidades del recubrimiento se podrían agrietar, dejando así al descubierto el antagonista opioide para ser liberado tras la administración oral.

[0057] Preferentemente, el agonista opioide útil para la presente invención se puede seleccionar del grupo compuesto por morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona y mezclas de los mismos. Ejemplos preferidos del antagonista opioide útil para la presente invención incluyen naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

[0058] En ciertas realizaciones de la presente invención, la relación del agonista opioide y el antagonista opioide, presente en una forma sustancialmente no liberable, está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1 en peso, preferentemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1 en peso o entre 15:1 y aproximadamente 30:1. La relación en peso del agonista opioide con respecto al antagonista opioide, según se usa en la presente solicitud, se refiere al peso de los ingredientes activos. De este modo, por ejemplo, el peso del antagonista opioide excluye el peso del recubrimiento o matriz que convierte al antagonista opioide en sustancialmente no liberable, u otros posibles excipientes asociados a las partículas de antagonista. En ciertas realizaciones preferidas, la relación está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1 en peso. Puesto que el antagonista opioide está en una forma sustancialmente no liberable, la cantidad de dicho antagonista dentro de la forma de dosificación se puede hacer variar más ampliamente que las formas de dosificación combinadas de agonista/antagonista opioides en las que ambos están disponibles para la liberación al producirse la administración, en la medida en la que la formulación no depende del metabolismo diferencial o del aclaramiento hepático para un funcionamiento correcto. Por razones de seguridad, la cantidad del antagonista opioide presente en una forma sustancialmente no liberable se selecciona de manera que no sea perjudicial para humanos incluso si la misma se liberara completamente por manipulación indebida de la forma de dosificación.

[0059] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el agonista opioide comprende hidrocodona, oxicodona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y el antagonista opioide, presente en una forma sustancialmente no liberable, comprende naloxona, naltrexona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

[0060] La forma de dosificación oral que contiene un agonista opioide en combinación con una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide incluye, aunque sin carácter limitativo, comprimidos o cápsulas. Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir cualesquiera excipientes farmacéuticos deseados conocidos para aquellos versados en la materia. Las formas de dosificación oral pueden proporcionar además una liberación inmediata del agonista opioide. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral de la presente invención proporcionan una liberación sostenida del agonista opioide contenido en las mismas. Las formas de dosificación oral que proporcionan liberación sostenida del agonista opioide se pueden preparar según formulaciones/métodos de fabricación conocidos para aquellos versados en la técnica de la formulación farmacéutica, por ejemplo, por medio de la incorporación de un vehículo de liberación sostenida en una matriz que contenga la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide; o por medio de un recubrimiento de liberación sostenida de una matriz que contenga el agonista opioide y la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide.

[0061] Las ventajas de la forma de dosificación resistente al abuso son especialmente notables en relación con formas de dosificación oral de agonistas opioides fuertes (por ejemplo, oxicodona o hidrocodona), que proporcionan analgésicos valiosos pero son propensos a que se abuse de los mismos. Esto se cumple particularmente para productos de agonistas opioides de liberación sostenida que presentan una dosis grande de un agonista opioide deseable destinada a ser liberada durante un periodo de tiempo en cada unidad de dosificación. Los consumidores abusivos de fármacos toman dicho producto de liberación sostenida y machacan, trituran, extraen o dañan de otro modo el producto de manera que el contenido completo de la forma de dosificación queda disponible para su absorción inmediata. Puesto que dicha manipulación indebida de la forma de dosificación de la invención da como resultado que el antagonista opioide también quede disponible para su absorción, la presente invención proporciona unos medios para frustrar dicho abuso. Adicionalmente, la presente invención hace frente al riesgo de sobredosis para pacientes ordinarios por el efecto de “descarga rápida” (“dumping”) de la dosis completa del agonista opioide si el producto se mastica o machaca accidentalmente.

[0062] La expresión “liberación sostenida” se define a efectos de la presente invención como la liberación del agonista opioide desde la forma de dosificación oral a una velocidad tal que las concentraciones (niveles) sanguíneas (por ejemplo, plasmáticas) se mantienen dentro del intervalo terapéutico (por encima de la concentración analgésica eficaz mínima o “MEAC”) aunque por debajo de niveles tóxicos durante un periodo de entre 8 y 24 horas, preferentemente durante un periodo de tiempo indicativo de una formulación de dos veces al día o una vez al día.

[0063] La invención puede proporcionar un producto más seguro (por ejemplo, menos depresión respiratoria), si el producto se usa indebidamente, así como uno con menos riesgo de abuso.

[0064] En ciertas realizaciones, en la formulación se incluye una combinación de dos agonistas opioides. En realizaciones adicionales, se incluyen uno o más agonistas opioides y también se incluye un fármaco no opioide adicional. Dichos fármacos no opioides proporcionarían preferentemente una analgesia adicional, e incluirían, por ejemplo, aspirina, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (“NSAIDS”), antagonistas NMDA, e inhibidores de la ciclooxigenasa-II (“inhibidores de la COX-II”).

[0065] Todavía en realizaciones adicionales, se puede incluir un fármaco no opioide que proporcione un efecto deseado diferente a la analgesia, por ejemplo, fármacos antitusivos, expectorantes, descongestivos, o antihistamínicos, y similares.

[0066] A efectos de la presente invención la expresión “agonista opioide” es intercambiable con la expresión “opioide” o “analgésico opioide” e incluirá combinaciones de más de un agonista opioide, y también incluirá la base del opioide, agonistas-antagonistas mixtos, agonistas parciales, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres y ésteres de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0067] A efectos de la presente invención, la expresión “antagonista opioide” incluirá combinaciones de más de un antagonista opioide, y también incluirá la base, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres y ésteres de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0068] La invención dada a conocer en el presente documento pretende abarcar todas sus sales farmacéuticamente aceptables de los agonistas y antagonistas opioides dados a conocer. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin carácter limitativo, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N’-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

[0069] Algunos de los agonistas y antagonistas opioides dados a conocer en el presente documento pueden contener

uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique lo contrario, se pretende incluir isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los tautómeros están destinados a quedar cubiertos también por la presente invención.

[0070] Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

[0071] La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

[0072] El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

[0073] El término “racémica” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

[0074] El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

[0075] La presente invención se refiere además a un método de reducción del potencial de abuso de un agonista opioide en una forma de dosificación oral. El método comprende proporcionar el agonista opioide en una forma de dosificación oral tal como se ha descrito en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

[0076]

La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 20.
La Figura 2 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 23.
La Figura 3 es una representación gráfica de los resultados del Ejemplo 24.

Descripción detallada de la invención

[0077] Se ha postulado que existen por lo menos tres subespecies de receptores opioides, designadas mu, kappa, y delta. Dentro de este escenario, se considera que el receptor mu está involucrado en la producción de analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, y dependencia física. Se considera que el receptor kappa está involucrado en la inducción de analgesia espinal, miosis y sedación. La activación de los receptores gamma provoca disforia y alucinaciones, así como efectos estimuladores respiratorios y vasomotores. Se ha descrito un receptor diferenciado del receptor mu y designado gamma en el conducto deferente de los ratones, Lord, et al. *Nature*, 1977, 267, 495-99. Se cree que los agonistas opioides ejercen sus acciones agonistas principalmente en el receptor mu y en un menor grado en el receptor kappa. Existen pocos fármacos que parezcan actuar como agonistas parciales en un tipo de receptor u otro. Dichos fármacos presentan un efecto techo. Estos fármacos incluyen nalorfina, propiram y buprenorfina. Todavía otros fármacos actúan como antagonistas competitivos en el receptor mu y bloquean los efectos de fármacos de tipo morfina, ejerciendo sus acciones en los receptores kappa y omega. El término agonista-antagonista ha evolucionado para describir dicho mecanismo de acciones.

[0078] La presente invención se refiere a un analgésico opioide de liberación controlada, similar en cuanto a espectro analgésico a analgésicos opioides de liberación controlada existentes, que se formula para reducir y minimizar el uso indebido, el abuso y el desvío. En ciertas realizaciones, estas características se confieren mediante la inclusión de un antagonista opioide tal como HCl de naltrexona, el cual se formula él mismo en una matriz de liberación controlada exclusiva. Las propiedades de esta formulación se desarrollan para liberar el antagonista en condiciones de uso indebido o manipulación indebida aunque, bajo las condiciones prescritas de uso, se liberaría una cantidad insignificante de antagonista (una cantidad que no influye en la analgesia experimentada por el paciente).

[0079] En ciertas realizaciones de la invención, la liberación para el componente antagonista de la formulación se expresa en términos de una relación de la liberación lograda después de una manipulación indebida, por ejemplo, por machacadura o masticación, con respecto a la cantidad liberada desde la formulación intacta. Por lo tanto, la relación se expresa como [Machacada], [Entera], y se desea que esta relación presente un intervalo numérico de por lo menos 4:1 ó mayor (liberación con machacadura en 1 hora/liberación intacta en 1 hora). Cuando el antagonista es naltrexona, es preferible que la forma de dosificación intacta libere menos de 0,25 mg, preferentemente 0,125 mg ó menos en menos

de 1 hora, liberándose 0,25 mg ó más de naltrexona después de 1 hora cuando la forma de dosificación se machaque o mastique. La obtención de estos valores se describe en los Ejemplos 17, 18 y 19.

[0080] La presente invención proporciona una forma de dosificación oral de agonista opioide útil para reducir el potencial de abuso del agonista opioide contenido en la misma. La presente invención incluye una forma de dosificación oral que comprende una cantidad oral y terapéuticamente eficaz de un agonista opioide en combinación con un antagonista opioide. El antagonista opioide está presente en una forma sustancialmente no liberable.

[0081] En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable comprende partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que evita sustancialmente su liberación. En realizaciones preferidas, dicho recubrimiento rodea las partículas de antagonista y es impermeable al fármaco y es insoluble en el sistema gastrointestinal. Cuando la forma de dosificación de la presente invención se administra oralmente a humanos, el antagonista opioide no se libera sustancialmente desde el recubrimiento y, por lo tanto, no está disponible para su absorción en el cuerpo. Por lo tanto, el antagonista opioide, aunque presente en la forma de dosificación, no bloquea sustancialmente la eficacia analgésica del agonista opioide. No obstante, si la forma de dosificación oral de la presente invención se manipula indebidamente para comprometer la integridad del recubrimiento, el antagonista opioide contenido en la misma resultaría disponible para bloquear por lo menos parcialmente el efecto del agonista opioide. Esta característica reduce el potencial de abuso o desvío del agonista opioide en la forma de dosificación oral. Por ejemplo, si se intenta abusar del fármaco contenido en la forma de dosificación oral de la presente invención, por ejemplo, masticándolo, machacándolo, triturándolo o disolviéndolo en un disolvente con calor (por ejemplo, a más de entre aproximadamente 45 ºC y aproximadamente 50 ºC), el recubrimiento se verá dañado y ya no evitará la liberación del antagonista opioide. Al producirse la administración, se liberará el antagonista opioide y el mismo bloqueará significativamente el efecto eufórico del agonista opioide.

[0082] En ciertas realizaciones de la invención, la relación del agonista opioide con respecto al antagonista opioide recubierto es tal que cuando se manipula indebidamente la forma de dosificación oral para comprometer la integridad del recubrimiento que consigue que el antagonista opioide sea sustancialmente no liberable, el efecto eufórico del agonista será anulado por el antagonista opioide cuando un sujeto humano la use indebidamente por vía oral, parenteral, intranasal o sublingual. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, el efecto eufórico del agonista opioide sería anulado por el antagonista opioide cuando se produjera un uso indebido por vía parenteral o sublingual.

[0083] La presente invención incluye también una forma de dosificación oral que comprende una forma liberable de un antagonista opioide, junto con un agonista opioide y partículas de antagonista opioide recubiertas, siendo tal la relación del agonista con respecto al antagonista opioide no recubierto que, cuando se administra oralmente según se desee, la forma de dosificación oral es analgésicamente eficaz.

[0084] En ciertas otras realizaciones de la presente invención, el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable comprende un antagonista opioide dispersado en una matriz que consigue que el antagonista sea sustancialmente no liberable, en donde la matriz comprende uno o más de un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. El antagonista no se libera sustancialmente de la matriz, y por lo tanto no queda disponible para ser absorbido durante su tránsito a través del sistema gastrointestinal.

[0085] En ciertas otras realizaciones de la presente invención, el antagonista opioide en una matriz que consigue que el antagonista sea sustancialmente no liberable comprende un antagonista opioide dispersado en una matriz obtenida por extrusión de masas fundidas, en donde la matriz comprende uno o más de un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable.

[0086] En realizaciones preferidas, agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, mezclas de cualquiera de los anteriores, sales de cualquiera de los anteriores, y similares. En ciertas realizaciones, la cantidad del agonista opioide en la composición opioide reivindicada puede estar aproximadamente entre 75 ng y 750 mg.

[0087] En ciertas realizaciones preferidas, el agonista opioide se selecciona del grupo compuesto por hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo y derivados de los mismos, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, o sales de los mismos o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el agonista opioide es oxicodona o hidrocodona.

En la siguiente Tabla 1 se exponen dosis equianalgésicas de estos opioides, en comparación con una dosis de 1,5 mg de hidrocodona:

Tabla 1: Dosis equianalgésicas de opioides

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

[0088] Aunque la hidrocodona y la oxicodona son eficaces en la gestión del dolor, se ha producido un aumento en su abuso por parte de individuos que dependen sicológicamente de opioides o que usan indebidamente opioides por razones no terapéuticas. La experiencia previa con otros opioides ha demostrado una reducción del potencial de abuso cuando los opioides se administran en combinación con un antagonista narcótico, 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; incorporándose ambos por la presente a título de referencia. No obstante, estas combinaciones no contienen el antagonista opioide que está en una forma sustancialmente no liberable. Por el contrario, el antagonista opioide se libera en el sistema gastrointestinal cuando se administra oralmente y queda disponible para su absorción, basándose en la fisiología del huésped para metabolizar de forma diferenciada el agonista y el antagonista y anular los efectos agonistas.

[0089] La hidrocodona es un analgésico narcótico semisintético y un antitusivo con múltiples acciones gastrointestinales y en el sistema nervioso central. Químicamente, la hidrocodona es 4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, y se conoce también como dihidrocodeinona. Como otros opioides, la hidrocodona puede crear hábito y puede producir dependencia de fármaco del tipo morfina. En dosis en exceso, la hidrocodona, como otros derivados del opio, deprimirá la respiración.

[0090] La hidrocodona oral también está disponible en Europa (Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como agente antitusivo. También hay disponible en Alemania una formulación parenteral como 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 (es decir, ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina, etcétera) para el alivio del dolor moderado o moderadamente severo.

[0091] Una forma de dosificación común de hidrocodona se encuentra en combinación con acetaminofeno, y está disponible comercialmente, por ejemplo, como Lortab® en Estados Unidos en UCB Pharma, Inc. en forma de comprimidos de hidrocodona/acetaminofeno de 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg y 10/500 mg. También hay disponibles comprimidos en la relación de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 650 mg de acetaminofeno; y 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 750 mg de acetaminofeno. La hidrocodona en combinación con aspirina se ofrece en una forma de dosificación oral a adultos en general en entre 1 y 2 comprimidos entre cada 4 y 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; ó 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 500 mg de aspirina. Una formulación relativamente nueva comprende bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno. Vicoprofen®, disponible comercialmente en Estados Unidos en Knoll Laboratories, es un comprimido que contiene 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno. Se contempla que la presente invención abarque todas estas formulaciones, con la inclusión de las partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que consiga que el antagonista sea sustancialmente no liberable.

[0092] La oxicodona, conocida químicamente como 4,5-expoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, es un agonista opioide cuya acción terapéutica principal es la analgesia. Otros efectos terapéuticos de la oxicodona incluyen ansiólisis, euforia y sensaciones de relajación. El mecanismo preciso de su acción analgésica no es conocido, aunque se han identificado por todo el cerebro y el cordón espinal receptores opioides del CNS específicos, para compuestos endógenos con actividad de tipo opioide y los mismos juegan un papel en los efectos analgésicos de este fármaco.

[0093] La oxicodona está disponible comercialmente en Estados Unidos, por ejemplo, como Oxycontin® en Purdue Pharma L.P. en forma de comprimidos de liberación controlada para administración oral que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de clorhidrato de oxicodona, y como OxyIR™, también en Purdue Pharma L.P., en forma de cápsulas de liberación inmediata que contienen 5 mg de clorhidrato de oxicodona. Se contempla que la presente invención abarque todas estas formulaciones, con la inclusión de un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable.

[0094] En realizaciones preferidas, el antagonista opioide de la presente invención incluye naltrexona, nalmefeno,

ciclazacina, levalorfano, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista opioide es naloxona o naltrexona. En ciertas realizaciones, la cantidad del antagonista opioide, presente en una forma sustancialmente no liberable, puede estar aproximadamente entre 10 ng y 275 mg.

[0095] La naloxona es un antagonista opioide que está prácticamente desprovisto de efectos agonistas. Dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no producen efectos subjetivos discernibles, y 24 mg de naloxona provocan solamente una ligera somnolencia. Dosis pequeñas (entre 0,4 y 0,8 mg) de naloxona proporcionada intramuscular o intravenosamente en el ser humano evitan o invierten puntualmente los efectos de un agonista opioide de tipo morfina. Se ha publicado que un mg de naloxona intravenosamente bloquea por completo el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de la naloxona se observan casi inmediatamente después de la administración intravenosa. El fármaco se absorbe después de su administración oral, aunque se ha publicado que se metaboliza en una forma inactiva rápidamente en su primer paso a través del hígado de tal manera que se ha publicado que tiene una potencia significativamente menor que cuando se administra parenteralmente. Se ha publicado que la dosificación oral de más de 1 g se metaboliza casi completamente en menos de 24 horas. Se ha publicado que se absorbe el 25 % de naloxona administrada sublingualmente. Weinberg, et al., *Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics*, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44:335-340.

[0096] Otros antagonistas opioides, por ejemplo, ciclazocina y naltrexona, que presentan ambas, sustituciones de ciclopropilmetilo en el nitrógeno, conservan mucha de su eficacia por la vía oral y sus duraciones de acción son mucho más prolongadas, aproximándose a 24 horas después de dosis orales.

[0097] En el tratamiento de pacientes que han sido previamente adictos a opioides, la naltrexona se ha usado en grandes dosis orales (por encima de 100 mg) para evitar efectos euforizantes de agonistas opioides. Se ha publicado que la naltrexona ejerce una acción de bloqueo fuerte preferencial contra sitios *mu* con respecto a delta. La naltrexona se conoce como un congénere sintético de la oximorfona sin propiedades agonistas opioides, y difiere en cuanto a estructura con respecto a la oximorfona en la sustitución del grupo metilo situado en el átomo de nitrógeno de la oximorfona por un grupo ciclopropilmetilo. La sal clorhidrato de naltrexona es soluble en agua hasta aproximadamente 100 mg/cc. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona se han evaluado en múltiples estudios animales y clínicos. 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, incorporada por la presente a título de referencia. Tras su administración oral, la naltrexona es absorbida rápidamente (en 1 hora) y presenta una biodisponibilidad oral comprendida entre el 5 y el 40 %. La unión a proteínas de la naltrexona es aproximadamente del 21 % y el volumen de distribución tras una administración de una sola dosis es 16,1 L/kg.

[0098] La naltrexona está disponible comercialmente en forma de comprimidos (Revia®, DuPont) para el tratamiento de la dependencia alcohólica y para el bloqueo de opioides administrados exógenamente. Véase, por ejemplo, Revia (comprimidos de clorhidrato de naltrexona). *Physician's Desk Reference* 51ª ed., Montvale, NJ. "Medical Economics" 1997; 51:957-959. Una dosificación de 50 mg de Revia® bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada por IV durante hasta 24 horas.

[0099] Se sabe que cuando se administra conjuntamente con morfina, heroína u otros opioides de forma crónica, la naltrexona bloquea el desarrollo de dependencia física con respecto a opioides. Se cree que el método mediante el cual la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es mediante unión competitiva en los receptores opioides. La naltrexona se ha usado para tratar la adicción a narcóticos mediante el bloqueo completo de los efectos de opioides. Se ha observado que el uso más satisfactorio de la naltrexona para una adicción a los narcóticos es con adictos a narcóticos que tienen un buen pronóstico, como parte de un programa integral ocupacional o de rehabilitación que conlleve un control de la conducta u otros métodos mejoradores del cumplimiento. Para el tratamiento de la dependencia de los narcóticos con naltrexona, es deseable que el paciente esté sin opioides durante por lo menos entre 7 y 10 días. La dosificación inicial de naltrexona con dichos fines ha sido típicamente de forma aproximada 25 mg, y si no se produce ningún signo de síndrome de abstinencia, la dosificación se puede aumentar a 50 mg por día. Se considera que una dosificación diaria de 50 mg produce un bloqueo clínico adecuado de las acciones de opioides administrados parenteralmente. La naltrexona se ha usado también para el tratamiento de alcoholismo como complemento con métodos sociales y sicoterapéuticos.

[0100] En ciertas realizaciones de la presente invención, la relación del agonista opioide con respecto a la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide en la forma de dosificación oral es tal que el efecto del agonista opioide se ve por lo menos parcialmente bloqueado cuando la forma de dosificación es masticada, machacada o disuelta en un disolvente y calentada, y se administra oral, intranasal, parenteral o sublingualmente. Puesto que la forma de dosificación oral de la presente invención, cuando se administra correctamente tal como se pretende, no liberaría sustancialmente el antagonista opioide, la cantidad de dicho antagonista se puede hacer variar más ampliamente que si el antagonista opioide está disponible para ser liberado al sistema gastrointestinal al producirse la administración oral. Por razones de seguridad, la cantidad del antagonista presente en una forma sustancialmente no liberable no debería ser perjudicial para seres humanos incluso si se liberara en su totalidad. La relación del agonista opioide particular con

respecto al antagonista se puede determinar sin experimentación excesiva por parte de aquellos versados en la materia.

[0101] En ciertas realizaciones de la presente invención, la relación del agonista opioide y el antagonista opioide, presente en una forma sustancialmente no liberable, está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1 en peso, de forma preferente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1 en peso. En ciertas realizaciones preferidas, la relación está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1 en peso. En una realización preferida de la invención, el agonista opioide comprende oxicodona o hidrocodona y está presente en la cantidad de aproximadamente entre 15 y 45 mg y el antagonista opioide comprende naltrexona y está presente en aproximadamente entre 0,5 y 5 mg.

[0102] La forma de dosificación oral de la presente invención puede incluir adicionalmente, además de un agonista opioide y un antagonista opioide, uno o más fármacos que pueden actuar o no de forma sinérgica con los anteriores. De este modo, en ciertas realizaciones, en la forma de dosificación se puede incluir una combinación de dos agonistas opioides, además del antagonista opioide. Por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir dos agonistas opioides que tengan propiedades diferentes, tales como semivida, solubilidad, potencia, y una combinación de cualquiera de las anteriores. Todavía en otras realizaciones, se incluye uno o más agonistas opioides y se incluye también un fármaco no opioide adicional, además del antagonista opioide. Dichos fármacos no opioides proporcionarían preferentemente una analgesia adicional, e incluyen, por ejemplo, aspirina, acetaminofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (“NSAIDS”), por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno, etcétera; antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), por ejemplo, un morfínico tal como dextrometorfano o dextrorfano, o ketamina; inhibidores de la ciclooxigenasa-II (“inhibidores de la COX-II”); y/o antagonistas de receptores de glicina.

[0103] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la invención permite el uso de dosis inferiores del analgésico opioide gracias a la inclusión de un agonista no opioide adicional, tal como un NSAID o un inhibidor de la COX-2. Al usar cantidades menores de uno o ambos fármacos, se reducen los efectos secundarios asociados a la gestión eficaz del dolor en humanos.

[0104] Agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados, incluyendo ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, 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 dosificaciones útiles de estos fármacos son bien conocidas para aquellos expertos en la materia.

[0105] Los antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica, y abarcan, por ejemplo, morfínicos tales como dextrometorfano o dextrorfano, ketamina, d-metadona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A efectos de la presente invención, la expresión “antagonista NMDA” se considera que abarca también fármacos que bloquean una consecuencia intracelular importante de la activación de los receptores de NMDA, por ejemplo, un gangliósido tal como GM, ó GT_{1b} una fenotiacina tal como trifluoperacina o una naftalensulfonamida tal como N-(6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida. Se establece que estos fármacos inhiben el desarrollo de la tolerancia a y/o la dependencia de fármacos adictivos, por ejemplo, analgésicos narcóticos tales como morfina, codeína, etcétera, en las patentes U.S. n.º 5.321.012 y 5.556.838 (concedidas ambas a Mayer, et al.), y para tratar el dolor crónico en la patente U.S. n.º 5.502.058 (Mayer, et al.), incorporándose todas ellas por la presente a título de referencia. El antagonista NMDA se puede incluir solo, o en combinación con un anestésico local tal como lidocaína, según se describe en estas patentes de Mayer, et al.

[0106] En la patente U.S. n.º 5.514.680 (Weber, et al.), incorporada por la presente a título de referencia, se describe el tratamiento del dolor crónico a través del uso de antagonistas de receptores de glicina y la identificación de dichos fármacos.

[0107] En la técnica hay publicaciones sobre inhibidores de la COX-2 y se sabe que muchas estructuras químicas producen inhibición de la ciclooxigenasa-2. Los inhibidores de la COX-2 se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. n.º 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, incorporándose todas ellas por la presente a título de referencia . Ciertos inhibidores de la COX-2 preferidos incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), MK-966 (conocido también como Vioxx), nabumetona (profármaco para el 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de los mismos. Son terapéuticamente eficaces niveles de dosificación de inhibidor de la COX-2 del orden de entre aproximadamente 0,005 mg y aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, en combinación con un analgésico opioide. Alternativamente, se administran entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 7 g por paciente por día de un inhibidor de la COX-2 en combinación con un analgésico opioide.

[0108] Todavía en otras realizaciones, se puede incluir un fármaco no opioide que proporcione un efecto deseado que no sea la analgesia, por ejemplo, fármacos antitusivos, expectorantes, descongestivos, antihistamínicos, anestésicos

locales, y similares.

Preparación de antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable:

[0109] En ciertas realizaciones de la presente invención, se puede preparar un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable combinando el antagonista con uno o más de un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, partículas de antagonista opioide se pueden recubrir con recubrimiento que evite sustancialmente la liberación del antagonista, comprendiendo el recubrimiento el(los) material(es) hidrófobo(s). Otro ejemplo sería un antagonista opioide que se dispersa en una matriz que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable, comprendiendo la matriz el(los) material(es) hidrófobo(s). En ciertas realizaciones, el material hidrófobo farmacéuticamente aceptable comprende un polímero de celulosa seleccionado del grupo consistente en etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (peso molecular inferior, medio o superior), acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y triacetato de celulosa. Un ejemplo de etilcelulosa es aquel que tiene un contenido etoxi de entre el 44 y el 55 %. La etilcelulosa se puede usar en forma de una solución alcohólica. En ciertas otras realizaciones, el material hidrófobo comprende ácido poliláctico, ácido poliglicólico o un co-polímero del ácido poliláctico y poliglicólico.

[0110] En ciertas realizaciones, el material hidrófobo puede comprender un polímero de celulosa seleccionado del grupo consistente en éter de celulosa, éster de celulosa, éster éter de celulosa, y celulosa. Los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución, D.S., en la unidad de anhidroglucosa, mayor que cero y hasta 3 inclusive. Con la expresión grado de sustitución se pretende significar el número medio de grupos hidroxilo presentes en la unidad de anhidroglucosa que comprende el polímero de celulosa y que son sustituidos por un grupo sustituyente. Materiales representativos incluyen un polímero seleccionado del grupo consistente en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono, di y tricelulosa, aroilatos de mono, di, y tricelulosa, y alquenilatos de mono, di, y tricelulosa. Polímeros ejemplificativos incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. y un contenido de acetilo de hasta el 21 %; acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de hasta entre el 32 y el 39,8 %; acetato de celulosa que tiene un D.S. de entre 1 y 2 y un contenido de acetilo de entre el 21 y el 35 %; acetato de celulosa que tiene un D.S. de entre 2 y 3 y un contenido de acetilo de entre el 35 y el 44,8 %.

[0111] Polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8 y un contenido de propilo de entre 39,2 y 45 y un contenido de hidroxilo de entre el 2,8 y el 5,4 %; acetato butirato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de acetilo de entre el 13 y el 15 % y un contenido de butirilo de entre el 34 y el 39 %; acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de entre el 2 y el 29 %, un contenido de butirilo de entre el 17 y el 53 % y un contenido de hidroxilo de entre el 0,5 y el 4,7 %; triacilato de celulosa que tiene un D.S. de entre 2,9 y 3, tal como triacetato de celulosa, trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa, y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa que tienen un D.S. de entre 2,2 y 2,6, tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dipentanoato de celulosa, y coésteres de celulosa, tales como acetato butirato de celulosa, acetato octanoato butirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.

[0112] Polímeros de celulosa adicionales útiles para preparar un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable incluyen acetaldehído acetato de dimetil celulosa, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, y acetato de celulosa acetato de dimetilaminocelulosa.

[0113] Un polímero acrílico útil para la preparación del antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable incluye, aunque sin carácter limitativo, resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo, el copolímero del éster alquílico (cadena corta) de ácido acrílico y del éster alquílico (cadena corta) de ácido metacrílico) que contengan aproximadamente entre 0,02 y 0,03 mol de un grupo tri(alquil(cadena corta))amonio por mol de los monómeros acrílico y metacrílico usados. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es un polímero fabricado por Rohm Pharma GmbH y vendido bajo la marca comercial Eudragit® RS. Se prefiere Eudragit RS30D. Eudragit® RS es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MM) y cloruro de trimetilamoniometil metacrilato (TAM) en el que la relación molar de TAM con respecto a los componentes restantes (EA y MM) es 1:40. Resinas acrílicas tales como Eudragit® RS se pueden usar en forma de una suspensión acuosa.

[0114] En ciertas realizaciones de la invención, el polímero acrílico se puede seleccionar del grupo consistente en copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

[0115] Cuando el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable comprende partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable, y cuando para la preparación de la composición de recubrimiento se usa un polímero de celulosa o un polímero acrílico, con el polímero también se pueden mezclar plastificantes adecuados, por ejemplo, citrato de acetil trietilo y/o citrato de acetil tributilo. El

recubrimiento también puede contener aditivos tales como agentes colorantes, talco y/o estearato de magnesio, los cuales son bien conocidos en la técnica del recubrimiento.

[0116] La composición de recubrimiento se puede aplicar sobre las partículas de antagonista opioide pulverizándola sobre las partículas con el uso de cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede usar un sistema de lecho fluidificado Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde por debajo, fluidifica el material recubierto y efectúa el secado mientras el recubrimiento de polímero insoluble se pulveriza por encima. El grosor del recubrimiento dependerá de las características de la composición de recubrimiento en particular que se esté usando. No obstante, queda claramente dentro de las capacidades de los expertos en la materia el determinar mediante experimentación rutinaria el grosor óptimo de un recubrimiento en particular requerido para una forma de dosificación particular de la presente invención.

[0117] El material hidrófobo farmacéuticamente aceptable útil para preparar un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable incluye un polímero biodegradable que comprende un poli(ácido láctico/glicólico) (“PLGA”), un poliláctido, un poliglicólido, un polianhídrido, un poliortoéster, policaprolactonas, polifosfacenos, polisacáridos, polímeros proteicos, poliésteres, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, poli(hidroxibutirato), polifosfoéster o combinaciones o mezclas de cualquiera de los mismos.

[0118] En ciertas realizaciones, el polímero biodegradable comprende un poli(ácido láctico/glicólico), un copolímero de ácido láctico y glicólico, que tenga un peso molecular de entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 500.000 daltons. La relación de ácido láctico con respecto a ácido glicólico está entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 25:75, prefiriéndose la relación de ácido láctico con respecto a ácido glicólico de 65:35.

[0119] Se puede preparar poli(ácido láctico/glicólico) mediante el procedimiento que se expone en la patente U.S. n.º 4.293.539 (Ludwig et al.). En pocas palabras, Ludwig prepara el copolímero mediante condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente extraíble (por ejemplo, una resina de intercambio iónico de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). La cantidad de catalizador no es crítica para la polimerización, aunque típicamente está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 partes en peso con respecto al peso total de ácido láctico y ácido glicólico combinados. La reacción de polimerización se puede efectuar sin disolventes a una temperatura de entre aproximadamente 100 ºC y aproximadamente 250 ºC durante entre aproximadamente 48 y aproximadamente 96 horas, preferentemente bajo una presión reducida para facilitar la extracción de agua y subproductos. A continuación se recupera el poli(ácido láctico/glicólico) filtrando la mezcla de reacción fundida en un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetona y a continuación filtrando para eliminar el catalizador.

[0120] Una vez que se ha preparado el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable, el mismo se puede combinar con un agonista opioide, junto con excipientes convencionales conocidos en la técnica, para preparar la forma de dosificación oral de la presente invención.

[0121] En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral es una cápsula o un comprimido. Cuando la misma se formula como un comprimido, el antagonista opioide y el agonista se pueden combinar con uno o más excipientes farmacéuticos inertes, no tóxicos, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio.

[0122] La forma de dosificación oral de la presente invención se puede formular para proporcionar la liberación inmediata del agonista opioide contenido en la misma. Sin embargo, en otras realizaciones de la invención, la forma de dosificación oral proporciona una liberación sostenida del agonista opioide.

[0123] En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral que proporcionan una liberación sostenida del agonista opioide se pueden preparar mezclando el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable con el agonista y excipientes farmacéuticos deseables para proporcionar un comprimido, y a continuación recubriendo el comprimido con un recubrimiento de comprimido de liberación sostenida.

[0124] En ciertas realizaciones de la invención, se pueden preparar comprimidos de agonista opioide, de liberación sostenida, mezclando la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide con un antagonista opioide en una matriz que confiere a los comprimidos propiedades de liberación sostenida.

[0125] A continuación se expone una descripción detallada para preparar formas de dosificación oral de liberación sostenida según la presente invención.

Preparación de formas de dosificación de liberación controlada que contienen un agonista opioide y una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide

[0126] Una combinación del agonista opioide y una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide se puede formular como una formulación oral de liberación controlada o sostenida en cualquier comprimido, comprimido recubierto o formulación de multipartículas adecuado, conocido por aquellos expertos en la materia. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir opcionalmente un vehículo de liberación sostenida que se incorpora en una matriz junto con el agonista opioide y una forma no disponible de un antagonista opioide, o se puede aplicar como un recubrimiento de liberación sostenida.

[0127] En realizaciones en las que el agonista opioide comprende hidrocodona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir dosis analgésicas de entre aproximadamente 8 mg y aproximadamente 50 mg de hidrocodona por unidad de dosificación. En formas de dosificación oral de liberación sostenida en las que la hidromorfona es el opioide terapéuticamente activo, la misma se incluye en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. En otra realización, el agonista opioide comprende morfina, y las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 800 mg de morfina, en peso. Todavía en otra realización, el agonista opioide comprende oxicodona y las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 800 mg de oxicodona. En ciertas realizaciones preferidas, las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 30 mg de oxicodona. Las formulaciones de oxicodona de liberación controlada son conocidas en la técnica. Los siguientes documentos describen varias formulaciones de oxicodona de liberación controlada adecuadas para ser usadas en la invención descrita en la presente, y procesos para su fabricación: patentes U.S. n.º 5.266.331; 5.549.912; 5.508.042; y 5.656.295. El agonista opioide puede comprender tramadol y las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir entre aproximadamente 25 mg y 800 mg de tramadol por unidad de dosificación. La forma de dosificación puede contener más de un agonista opioide para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de los agonistas opioides útiles en la presente invención.

[0128] En una realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende aquellas partículas que comprenden el agonista opioide, en la que las partículas tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 2,5 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 2 mm.

[0129] Las partículas de agonista opioide se recubren preferentemente con una película con un material que permita la liberación del agonista opioide a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento pelicular se selecciona para lograr, en combinación con las otras propiedades mencionadas, una velocidad de liberación in-vitro deseada. Las formulaciones del recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deberían tener la capacidad de producir una película resistente, continua que sea uniforme y de aspecto atractivo, la capacidad de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, y debería ser no tóxica, inerte, y exenta de pegajosidad.

[0130] Las formas de dosificación que comprenden un agonista opioide y un antagonista opioide sustancialmente no liberable se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación del agonista opioide o para la protección de la formulación. En una realización, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH, por ejemplo, cuando los mismos se exponen al fluido gastrointestinal. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el opioide en áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción que tiene la capacidad de proporcionar por lo menos aproximadamente ocho horas y de forma preferente desde aproximadamente doce horas hasta aproximadamente veinticuatro horas de analgesia a un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima del opioide con independencia de cambios de pH en el fluido del entorno, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

[0131] Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual se aplica como recubrimiento fármaco no protegido sobre el recubrimiento entérico y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo por el tracto gastrointestinal. Entre los recubrimientos que dependen del pH que se pueden usar según la presente invención se incluyen goma laca, acetoftalato de celulosa (CAP), acetoftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, zeína, y similares.

[0132] En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ejemplo, la perla del núcleo del comprimido, la partícula de matriz) que contiene el analgésico opioide (con o sin el inhibidor de la COX-2) se recubre con un material hidrófobo

seleccionado de entre (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. 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 entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 25 % del sustrato de manera que se obtenga un perfil deseado de liberación sostenida. Se describen recubrimientos obtenidos a partir de dispersiones acuosas de forma detallada, por ejemplo, en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493, cedidas al cesionario de la presente invención e incorporadas por la presente a título de referencia.

[0133] Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden usar según la presente invención incluyen las patentes U.S. del cesionario n.º 5.324.351; 5.356.467 y 5.472.712, incorporadas por la presente a título de referencia en su totalidad.

Polímeros de alquilcelulosa

[0134] Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para el recubrimiento de las perlas según la invención. Simplemente a título de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque los expertos apreciarán que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como un todo o como parte de un recubrimiento hidrófobo según la invención.

[0135] Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etilcelulosa es el Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y a continuación emulsificando el mismo en agua en presencia de un surfactante y un estabilizador. Después de la homogeneización para generar gotitas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolátex. El plastificante no se incorpora en el pseudolátex durante la fase de fabricación. De este modo, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de su uso.

[0136] Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este producto se prepara incorporando plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara una masa fundida en caliente de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo), y un estabilizador (ácido oleico) en forma de una mezcla homogénea, la cual a continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre sustratos.

Polímeros acrílicos

[0137] 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 carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

[0138] En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato y amonio. Los copolímeros de metacrilato y amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

[0139] Para obtener un perfil de disolución deseable, puede que sea necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato y amonio que tengan propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

[0140] Ciertos polímeros del tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que se pueden usar según la presente invención. Por ejemplo, existe una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, conocidos también como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit® en Röhm Tech, Inc. Existen 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 con aproximadamente un pH < 5,7 y que es soluble con aproximadamente un pH > 6. Eudragit® S no se hincha con aproximadamente un pH < 6,5 y es soluble con aproximadamente un pH > 7. Eudragit® RL y Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros depende del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

[0141] En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit®

RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios, siendo la relación molar de los grupos amónicos con respecto a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros 1:20 en el Eudragit® RL30D y 1:40 en el 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 fluidos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

[0142] Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Las formulaciones deseables de liberación sostenida se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante obtenido a partir de un 100 % de Eudragit® RL, un 50 % de Eudragit® RL y un 50 % de Eudragit® RS, y un 10 % de Eudragit® RL:90 % de Eudragit® RS. Evidentemente, los expertos en la materia reconocerán que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

[0143] En realizaciones de la presente invención en las que 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 adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, puesto que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de recubrimiento, en un recubrimiento de etilcelulosa es preferible incorporar un plastificante que contenga recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluido en una disolución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con la mayor frecuencia entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 50 por ciento en peso del agente filmógeno. No obstante la concentración del plastificante únicamente se puede determinar correctamente después de una experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento y el método de aplicación particulares.

[0144] 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 usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etcétera). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0145] Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen, aunque sin carácter limitativo, ésteres de 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 a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilénglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0146] Se ha observado además que la adición de una cantidad pequeña de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesado, y actúa como agente pulidor.

Procesos para preparar perlas recubiertas

[0147] Cuando se usa un material de recubrimiento hidrófobo de liberación controlada para recubrir perlas farmacéuticas inertes tales como perlas non pareil 18/20, las cuales ya están recubiertas con un agonista opioide, seguidamente, en una cápsula de gelatina, se puede colocar una pluralidad de las perlas de liberación controlada sólidas resultantes, con el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable. La forma de dosificación proporciona una dosis eficaz de liberación controlada del agonista opioide cuando la misma es ingerida y entra en contacto con el fluido del entorno, por ejemplo, el fluido gástrico o medios de disolución.

[0148] Las formulaciones de las perlas de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente el agonista opioide, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con el material hidrófobo, modificando la forma en la que se adiciona el plastificante al material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o reduciendo el grosor del recubrimiento retardante.

[0149] Los esferoides o perlas recubiertos con un agonista opioide se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el fármaco en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas non-pareil 18/20, mediante el uso de un inserto Wuster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de recubrir las

perlas para ayudar al aglutinamiento del opioide en las perlas, y/o para dar color a la solución, etcétera. Por ejemplo, a la solución se le puede adicionar un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa, etcétera, con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.), y la solución se puede mezclar (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de aplicar la misma sobre las perlas. A continuación, al sustrato recubierto resultante, en este ejemplo perlas, se le puede aplicar opcionalmente un sobrerrecubrimiento con un agente de barrera, para separar el agente terapéuticamente activo con respecto al recubrimiento hidrófobo de liberación controlada. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es aquel que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede usar cualquier agente filmógeno conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no influya en la velocidad de disolución del producto final.

[0150] A continuación, a las perlas se les puede aplicar un sobrerrecubrimiento con una dispersión acuosa del material hidrófobo. Preferentemente, la dispersión acuosa de material hidrófobo incluye además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas pre-formuladas de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease®, no es necesario adicionar por separado un plastificante. Como alternativa, se pueden usar dispersiones acuosas pre-formuladas de polímeros acrílicos tales como Eudragit®.

[0151] Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del agente filmógeno, el plastificante, y el sistema disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar un aspecto atractivo y distinción del producto. Además de la dispersión acuosa de material hidrófobo, o en lugar de la misma, a la solución del agente terapéuticamente activo se le puede adicionar color. Por ejemplo, se puede adicionar color al Aquacoat® a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de titanio mediante la adición de color con cizallamiento a la solución polimérica soluble en agua y a continuación usando un cizallamiento reducido para el Aquacoat® plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede hacer que aumente el efecto de retardo del recubrimiento.

[0152] El material hidrófobo plastificado se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el agente terapéuticamente activo mediante pulverización usando cualquier equipo pulverizador adecuado conocido en la técnica. En uno de los métodos preferidos, se usa un sistema de lecho fluidificado de Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidifica el material del núcleo y realiza un secado mientras sobre el mismo se pulveriza el recubrimiento polimérico acrílico. Teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la forma de incorporación del plastificante, etcétera, se aplica preferentemente una cantidad suficiente del material hidrófobo para obtener una liberación controlada predeterminada de dicho agente terapéuticamente activo cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, jugo gástrico. Después del recubrimiento con el material hidrófobo, en las perlas se aplica opcionalmente un sobrerrecubrimiento adicional de un agente filmógeno, tal como Opadry®. Este sobrerrecubrimiento, en caso de que se proporcione, está destinado a reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

[0153] La liberación del agente terapéuticamente activo desde la formulación de liberación controlada de la presente invención se puede modificar adicionalmente, es decir, ajustar a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo con respecto a material soluble en agua se determina, entre otros factores, por la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

[0154] Los agentes modificadores de la liberación que actúan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

[0155] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

[0156] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para confeccionar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales, en la cadena polimérica, se vuelven a producir grupos carbonato.

[0157] El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable.

[0158] En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0159] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden por lo menos un conducto, orificio, o similares. El conducto se puede formar con métodos tales

como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864 (incorporándose todas a ellas por la presente a título de referencia). El conducto puede tener cualquier forma tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etcétera.

Formulaciones de la matriz

[0160] En otras realizaciones de la presente invención, la formulación de liberación controlada se consigue a través de una matriz que tiene un recubrimiento de liberación controlada tal como se ha expuesto anteriormente. La presente invención también comprende comprimidos de liberación sostenida que comprenden un agonista opioide y partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable, en donde el agonista y el antagonista están dispersados en una matriz de liberación controlada que alcanza velocidades de disolución in vitro del agonista opioide dentro de los intervalos preferidos y que libera el agonista opioide de una manera dependiente o independiente del pH. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada dependerán del método usado para formar la matriz.

[0161] Por ejemplo, una matriz, además del agonista opioide y la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide recubierto, puede incluir:

[0162] Materiales hidrófilos y/o hidrófobos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; la lista no pretende ser exclusiva, y según la presente invención se puede usar cualquier material hidrófobo o hidrófilo farmacéuticamente aceptable que tenga la capacidad de proporcionar una liberación controlada del opioide.

[0163] Hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C_8-C_{50}, especialmente C_{12}-C_{40}), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales, y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles.

[0164] De entre estos polímeros, se prefieren los polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO – los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre un 1 % y un 80 % (en peso) de por lo menos un material hidrófilo o hidrófobo.

[0165] Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, el hidrocarburo tiene preferentemente un punto de fusión de entre 25º y 90ºC. De entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

[0166] Preferentemente, la forma de dosificación oral contiene hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol.

[0167] El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo consistente en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye aunque sin carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamina, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido) de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo se selecciona de materiales tales como hidroxialquilcelulosas por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores.

[0168] Los materiales hidrófobos preferidos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión de entre aproximadamente 30º y aproximadamente 200ºC, preferentemente entre aproximadamente 45º y aproximadamente 90ºC. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, ésteres de ácidos grasos, glicéridos (mono-, di-, y tri-glicéridos) de ácidos grasos, grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tengan esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, *glycowax*, cera de ricino (*castor wax*) y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que sea normalmente sólido a temperatura ambiente y que tenga un punto de fusión de entre aproximadamente 30º y aproximadamente 100ºC.

[0169] Entre los materiales hidrófobos adecuados que se pueden usar según la presente invención se incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C_8-C_{50}, especialmente C_{12}-C_{40}), digeribles, tales como

ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren los hidrocarburos que tengan un punto de fusión de entre 25º y 90ºC. En ciertas realizaciones, de entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

[0170] Preferentemente, en las formulaciones de la matriz se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos. Si se incluye un material hidrófobo adicional, el mismo se selecciona preferentemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esta lista no pretende ser exclusiva.

[0171] Una de las matrices adecuadas particulares comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C_{12}-C_{36}, preferentemente C_{14}-C_{22}, y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. La por lo menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxi (C_1 a C_6) alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, entre otros aspectos, por la velocidad precisa requerida de la liberación del opioide. El por lo menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. No obstante, en realizaciones particularmente preferidas de la presente forma de dosificación oral, el por lo menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetoestearílico. La cantidad del por lo menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, tal como en el caso anterior, por la velocidad precisa requerida de la liberación del opioide. También dependerá de si hay por lo menos un polialquilenglicol presente o ausente en la forma de dosificación oral. En ausencia de por lo menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre un 20 % y un 50 % (en peso) del por lo menos un alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral hay presente por lo menos un polialquilenglicol, en ese caso el peso combinado del por lo menos un alcohol alifático y el por lo menos un polialquilenglicol constituye preferentemente entre el 20 % y el 50 % (en peso) de la dosificación total.

[0172] En una de las realizaciones, la relación de, por ejemplo, la por lo menos una hidroxialquilcelulosa por resina acrílica con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, a un nivel considerable, la velocidad de liberación del opioide con respecto a la formulación. Se prefiere una relación de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, prefiriéndose particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

[0173] El por lo menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol, el cual es el preferido. Se prefiere que el peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol esté comprendido entre 1.000 y 15.000, especialmente entre 1.500 y 12.000.

[0174] Otra matriz de liberación controlada adecuada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C_{12} a C_{36} y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

[0175] En otra realización preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de por lo menos dos materiales hidrófobos.

[0176] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica.

Procesos para preparar perlas basadas en matrices

[0177] Para facilitar la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación controlada, sólida, según la presente invención, se puede usar cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocido para los expertos en la materia. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprendan por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua y un opioide o una sal del opioide; (b) mezclando la hidroxialquilcelulosa que contiene gránulos con por lo menos un alcohol alifático C_{12} – C_{36}; y (c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman por granulación por vía húmeda de la hidroxialquilcelulosa/opioide con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua añadida durante la etapa de granulación por vía húmeda está comprendida preferentemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del opioide.

[0178] Todavía en otras realizaciones alternativas, se puede esferonizar un agente esferonizante, junto con el ingrediente activo, para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una de las celulosas microcristalinas adecuadas es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Nombre Comercial, FMC Corporation). En dichas realizaciones, además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa (de cadena

corta) soluble en agua, tal como la hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En dichas realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material hidrófobo tal como (a) una cera, o bien sola o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

Matriz por extrusión de masas fundidas

[0179] Las matrices de liberación sostenida también se pueden preparar por medio de técnicas de granulación de masas fundidas o extrusión de masas fundidas, siempre que las técnicas usadas no dañen la integridad de la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide adicionado durante la preparación de la matriz hasta el punto de que, al producirse la administración oral, haya disponible una cantidad suficiente del antagonista opioide para ser liberada al sistema gastrointestinal. Alternativamente, la etapa de extrusión de masas fundidas se puede realizar con el agonista opioide para producir partículas de liberación sostenida del agonista, el cual a continuación se puede combinar con la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide. Generalmente, las técnicas de granulación de masas fundidas implican la fusión de un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación en el mismo de un fármaco en polvo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede que sea necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo fundido de cera. En la patente U.S. n.º 4.861.598, cedida al cesionario de la presente invención e incorporada por la presente a título de referencia en su totalidad, se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas a través de técnicas de granulación de masas fundidas.

[0180] El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera, insolubles en agua, mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha una o más sustancias de tipo cera, insolubles en agua. Para conseguir una liberación constante, las sustancias individuales de tipo cera de la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en jugos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación. Sustancias útiles, de tipo cera, insolubles en agua, pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que sea menor que aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

[0181] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida puede contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado en la formulación deseada.

[0182] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpore multipartículas obtenidas por extrusión de masas fundidas también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes mejoradores de la fluxibilidad que sean convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta aproximadamente el 50 % en peso del particulado si así se desea.

[0183] En la publicación *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, *American Pharmaceutical Association* (1986), incorporada a título de referencia por la presente, se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral.

Multipartículas por extrusión de masas fundidas

[0184] La preparación de una matriz adecuada obtenida por extrusión de masas fundidas según la presente invención puede incluir, por ejemplo, las etapas de mezclar el analgésico opioide, junto con por lo menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente como para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye para formar hebras. La masa extruída preferentemente se enfría y corta en multipartículas a través de unos medios cualesquiera conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. A continuación, las multipartículas se mezclan con las partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable y se dividen en dosis unitarias. Preferentemente, la masa extruída tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agonista opioide durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

[0185] Un proceso opcional para preparar las extrusiones de masas fundidas de la presente invención incluye la introducción dosificada, directamente en una extrusora, de un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo, y un aglutinante opcional; el calentamiento de la mezcla homogénea; la extrusión de la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; el corte de las hebras en partículas que tienen un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm; y la combinación de las

partículas con las partículas de antagonista opioide recubiertas y la división de las mismas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

[0186] El diámetro de la apertura o acceso de salida de la extrusora también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruídas. Además, no es necesario que la parte de salida de la extrusora sea redonda; puede ser oblonga, rectangular, etcétera. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas usando una cortadora de hilo caliente, una guillotina, etcétera.

[0187] El sistema de multipartículas extruídas en fusión se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones "multipartícula(s) extruída(s) en fusión" y "sistema(s) de multipartículas extruídas en fusión" y "partículas extruídas en fusión" se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente en un intervalo de un tamaño y/o formas similares y que contengan uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo tal como se ha descrito en la presente memoria. En relación con esto, las multipartículas extruídas en fusión estarán comprendidas en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mm en cuanto a longitud y tendrán un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. Adicionalmente, debe entenderse que las multipartículas extruídas en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños. Alternativamente, la masa extruída simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de ninguna etapa de esferonización.

[0188] En una realización preferida, las formas de dosificación oral se preparan de manera que incluyan una cantidad eficaz de multipartículas extruídas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de las multipartículas extruídas en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando sea ingerida y entre en contacto con la misma el jugo gástrico.

[0189] En otra realización preferida, una cantidad adecuada de la masa extruída de multipartículas se combina con las partículas de antagonista opioide recubiertas y se comprime para obtener un comprimido oral usando equipos convencionales de formación de comprimidos que usan técnicas normalizadas. Las técnicas y composiciones para elaborar comprimidos (por compresión y moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980), incorporada a título de referencia en la presente.

[0190] Todavía en otra realización preferida, las partículas de antagonista opioide recubiertas se adicionan durante el proceso de extrusión y a la masa extruída se le puede dar forma de comprimidos tal como se expone en la patente US n.º 4.957.681 (Klimesch, et. al.), descrita de forma más detallada anteriormente e incorporada por la presente a título de referencia.

[0191] Opcionalmente, los comprimidos o sistemas de multipartículas extruídas en fusión, de liberación sostenida, se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Preferentemente, dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor en función de las propiedades físicas del compuesto analgésico opioide particular utilizado y de la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.

[0192] Las formas de dosificación unitarias, extruídas en fusión, de la presente invención pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruídas en fusión que contengan uno o más de los agentes terapéuticamente activos dados a conocer anteriormente antes de la encapsulación. Además, las formas de dosificación unitarias también pueden incluir una cantidad de un agonista opioide de liberación inmediata para obtener un afecto terapéutico rápido. El agonista opioide de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de las multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación controlada o basadas en matrices). Las formas de dosificación unitarias de la presente invención también pueden contener una combinación de perlas y multipartículas en matriz de liberación controlada para conseguir un efecto deseado.

[0193] Preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención liberan lentamente el agonista opioide, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruídas en fusión de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera.

[0194] En otras realizaciones de la invención, el material extruído en fusión se prepara sin la inclusión del agonista opioide y/o partículas de antagonista opioide recubiertas, los cuales se adicionan posteriormente a la masa extruída.

Típicamente, dichas formulaciones tendrán los fármacos mezclados junto con el material de matriz extruído, y a continuación se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una liberación lenta del agonista opioide. Dichas formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación sea sensible a temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

[0195] Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. No debe considerarse que los mismos limitan en modo alguno las reivindicaciones.

Ejemplo 1

[0196] En el Ejemplo 1, se prepara una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide (HCl de naltrexona) recubriendo partículas de naltrexona con un recubrimiento que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable.

FÓRMULA:

[0197]

Ingredientes	***Cant/unidad (mg)***
CARGA	
HCl de Naltrexona	5,0
Esferas de azúcar (malla 30/35)	50,0
Opadry Blanco Y-5-7068	2,5
Agua Purificada	42,5*
SOBRERRECUBRIMIENTO	
Opadry Blanco Y-5-7068	3,02
Agua Purificada	17,11*
RECUBRIMIENTO DE NO LIBERACIÓN (PARA CONVERTIR AL ANTAGONISTA OPIOIDE EN SUSTANCIALMENTE NO LIBERABLE)	
Eudragit RS30D (peso seco)	12,10
Citrato de Trietilo	2,42
Talco	4,84
Agua Purificada	49,21*
SOBRERRECUBRIMIENTO	
Opadry Blanco Y-5-7068	4,12
Agua Purificada	23,35*
Total	84,0
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0198]

1. Preparación de la Solución	Disolver el HCl de Naltrexona en Agua Purificada. Una vez disuelto, adicionar el Opadry Blanco y continuar mezclando hasta que se produzca una dispersión homogénea.
2. Carga	Aplicar la dispersión anterior sobre las Esferas de Azúcar usando una máquina de recubrimiento por lecho fluido.
3. Sobrerrecubrimiento	Preparar una solución de sobrerrecubrimiento dispersando Opadry Blanco en Agua Purificada. Aplicar esta dispersión sobre las esferas de azúcar cargadas con HCl de Naltrexona usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.
4. Recubrimiento retardante	Preparar la solución de recubrimiento de no liberación mezclando el Eudragit RS30D, Citrato de Trietilo, Talco, y Agua Purificada. Aplicar esta dispersión sobre las Esferas de Azúcar cargadas y con el sobrerrecubrimiento usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.
5. Sobrerrecubrimiento	Preparar una segunda solución de sobrerrecubrimiento dispersando Opadry Blanco en Agua Purificada. Aplicar esta dispersión sobre las esferas de naltrexona recubiertas de no liberación usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.
6. Curado	Curar las esferas a 45 ºC durante aproximadamente 48 horas.

Ejemplo 2

[0199] En el Ejemplo 2, se prepara una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide (HCl de naltrexona) en forma de granulados que contienen HCl de naltrexona. Los granulados están compuestos por HCl de naltrexona dispersada en una matriz que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable.

FÓRMULA:

[0200]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Naltrexona	5,0
Fosfato Dicálcico	53,0
Copolímero de Dl-Láctido y Glicólido (PLGA) MW~ 100.000	12,0
Acetato de Etilo	
Total	70,0
* Usado como vehículo para la aplicación del polímero PLGA.	

PROCESO:
[0201]

1. Preparación de la Solución	Disolver PLGA en Acetato de Etilo por mezcla.
2. Granulación	Colocar el HCl de Naltrexona, y Fosfato Dicálcico en una máquina de recubrimiento de lecho fluido y granular pulverizando la solución anterior.

Ejemplo 3

[0202] En el Ejemplo 3, se prepara una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide (HCl de naltrexona) en forma de pellets extruídos con HCl de naltrexona.

FÓRMULA:

[0203]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Naltrexona	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Alcohol Estearílico	55,0
Total	240,0

PROCESO:

[0204]

1. Molienda	Pasar escamas de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla	Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit, y Alcohol Estearílico molido en un mezclador en V.
3. Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento	Dejar que las hebras se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización	Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6. Cribado	Cribar los pellets y recoger la parte tamizada deseada.

Ejemplo 4

Comprimidos de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con perlas de HCl de naltrexona

[0205]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
Bitartrato de Hidrocodona	30,0
Alcohol Estearílico	44,0
Fosfato Dicálcico Anhidro (en polvo)	62,0
Celulosa Microcristalina	62,0
Behenato de Glicerilo	20,0
Perlas de HCl de Naltrexona (Ejemplo 1)	84,0
Estearato de Magnesio	2,0

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
Opadry Rojo	10,0
Agua Purificada	56,7*
Total	314,0
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0206]

1. Molienda	Pasar las escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino oscilante.
2. Mezcla	Mezclar el Bitartrato de Hidrocodona, Alcohol Estearílico molido, Fosfato Dicálcico Anhidro, Celulosa Microcristalina, y Behenato de Glicerilo en un mezclador en V.
3. Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger el material calentado resultante sobre un transportador.
4. Enfriamiento	Dejar que la masa extruída se enfríe sobre el transportador.
5. Molienda	Moler la masa extruída enfriada usando un molino oscilante.
6. Mezcla	Mezclar la masa extruída molida, perlas de HCl de naltrexona (del Ejemplo 1), y Estearato de Magnesio.
7. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
8. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo en los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 5

Comprimidos de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con granulación de HCl de naltrexona

[0207]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
Bitartrato de Hidrocodona	30,0
Alcohol Estearílico	44,0
Fosfato Dicálcico Anhidro (en polvo)	62,0
Celulosa Microcristalina	62,0
Behenato de Glicerilo	20,0
Granulación de HCl de Naltrexona (Ejemplo 2)	70,0
Estearato de Magnesio	2,0
Opadry Rojo	10,0
Agua Purificada	56,7*
Total	300,0
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0208]

1. Molienda	Pasar las escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino oscilante.
2. Mezcla	Mezclar el Bitartrato de Hidrocodona, Alcohol Estearílico molido, Fosfato Dicálcico Anhidro, Celulosa Microcristalina, y Behenato de Glicerilo en un mezclador en V.
3. Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger el material calentado resultante sobre un transportador.
4. Enfriamiento	Dejar que la masa extruída se enfríe sobre el transportador.
5. Molienda	Moler la masa extruída enfriada usando un molino oscilante.
6. Mezcla	Mezclar la masa extruída molida, la granulación de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 2), y Estearato de Magnesio.
7. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
8. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo a los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 6

Comprimidos de liberación controlada de HCl de oxicodona con perlas de HCl de naltrexona

[0209]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Oxicodona	20,00
Lactosa secada por Atomización	59,25
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol Estearílico	25,00
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Perlas de HCl de Naltrexona (Ejemplo 1)	84,00
Opadry Rosa	6,00
Agua Purificada	34,00*
Total	215,00
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0210]

1. Preparación de la Solución	Plastificar el Eudragit con Triacetina mediante mezcla.
2. Granulación	Colocar HCl de Oxicodona, Lactosa Secada por Atomización, y Povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la solución anterior.
3. Molienda	Hacer pasar la granulación a través de un molino giratorio con rotor.
4. Secado	Secar la granulación si el contenido de humedad es demasiado alto.
5. Encerado	Fundir Alcohol Estearílico y encerar la granulación anterior adicionando Alcohol Estearílico Fundido sobre la granulación mientras se mezcla.
6. Enfriamiento	Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.
7. Molienda	Hacer pasar la granulación encerada enfriada a través de un molino giratorio con rotor.
8. Mezcla	Mezclar la granulación encerada molida, Talco, Estearato de Magnesio, y perlas de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 1).
9. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
10. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo en los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 7

Comprimidos de liberación controlada de HCl de oxicodona con granulación de HCl de naltrexona

[0211]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Oxicodona	20,00
Lactosa Secada por Atomización	59,25
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol Estearílico	25,00
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Granulación de HCl de Naltrexona (Ejemplo 2)	70,00
Opadry Rosa	6,00
Agua Purificada	34,00*
Total	201,00
* Permanece en el producto solamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0212]

1. Preparación de la Solución	Plastificar el Eudragit con Triacetina mediante mezcla.
2. Granulación	Colocar HCl de Oxicodona, Lactosa Secada por Atomización y Povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la solución anterior.
3. Molienda	Hacer pasar la granulación a través de un molino giratorio con rotor.
4. Secado	Secar la granulación si el contenido de humedad es demasiado alto.
5. Encerado	Fundir Alcohol Estearílico y encerar la granulación anterior adicionando Alcohol

	Estearílico fundido sobre la granulación mientras se mezcla.
6. Enfriamiento	Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.
7. Molienda	Hacer pasar la granulación encerada enfriada a través de un molino giratorio con rotor.
8. Mezcla	Mezclar la granulación encerada molida, Talco, Estearato de Magnesio, y la granulación de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 2).
9. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
10. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo a los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 8

Cápsulas de liberación controlada de HCl de hidromorfona con pellets extruídos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0213]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulosa	4,5
Alcohol Estearílico	27,0
Pellets de HCl de Naltrexona (Ejemplo 3)	240,0
Cápsulas de Gelatina Dura	√
Total	360,0

PROCESO:

[0214]

1. Molienda	Hacer pasar escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla	Mezclar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulosa y Alcohol Estearílico molido en un mezclador en V.
3. Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento	Dejar que las hebras se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización	Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6. Cribado	Cribar los pellets y recoger parte tamizada deseada.
7. Encapsulación	Rellenar cápsulas de gelatina dura con los pellets de HCl de Hidromorfona extruídos a 120 mg y pellets de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 3) a 240 mg.

Ejemplo 9

Comprimidos de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con perlas de HCl de naltrexona

[0215]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
Bitartrato de Hidrocodona	30,0
Alcohol Estearílico	44,0
Fosfato Dicálcico Anhidro (en polvo)	62,0
Celulosa Microcristalina	62,0
Behenato de Glicerilo	20,0
Perlas de HCl de Naltrexona (Ejemplo 1)	84,0
Estearato de Magnesio	2,0
Opadry Rojo	10,0
Agua Purificada	56,7*
Total	314
* Permanece en el producto solamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0216]

1. Molienda	Hacer pasar las escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino oscilante.
2. Mezcla	Mezclar el Bitartrato de Hidrocodona, Alcohol Estearílico molido, Fosfato Dicálcico Anhidro, Celulosa Microcristalina, y Behenato de Glicerilo en un mezclador en V.

3. Extrusión — Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger el material calentado resultante sobre un transportador.
4. Enfriamiento — Dejar que la masa extruída se enfríe sobre el transportador.
5. Molienda — Moler la masa extruída enfriada usando un molino oscilante.
6. Mezcla — Mezclar la masa extruída molida, perlas de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 1), y Estearato de Magnesio.
7. Compresión — Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
8. Recubrimiento — Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo a los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 10

Comprimidos de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con granulación de HCl de naltrexona

[0217]

Ingrediente	***Cant/unidad (mg)***
Bitartrato de Hidrocodona	30,0
Alcohol Estearílico	44,0
Fosfato Dicálcico Anhidro (en polvo)	62,0
Celulosa Microcristalina	62,0
Behenato de Glicerilo	20,0
Granulación de HCl de Naltrexona (Ejemplo 2)	70,0
Estearato de Magnesio	2,0
Opadry Rojo	10,0
Agua Purificada	56,7*
Total	300,5
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0218]

1. Molienda — Hacer pasar las escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino oscilante.
2. Mezcla — Mezclar el Bitartrato de Hidrocodona, Alcohol Estearílico molido, Fosfato Dicálcico Anhidro, Celulosa Microcristalina, y Behenato de Glicerilo en un mezclador en V.
3. Extrusión — Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger el material calentado resultante sobre un transportador.
4. Enfriamiento — Dejar que la masa extruída se enfríe sobre el transportador.
5. Molienda — Moler la masa extruída enfriada usando un molino oscilante.
6. Mezcla — Mezclar la masa extruída molida, granulación de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 2), y Estearato de Magnesio.
7. Compresión — Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
8. Recubrimiento — Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo a los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 11

Comprimidos de liberación controlada de HCl de oxicodona con perlas de HCl de naltrexona

[0219]

Ingrediente	***Cant/unidad (mg)***
HCl de Oxicodona	20,00
Lactosa Secada por Atomización	58,75
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol Estearílico	25,00
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Perlas de HCl de Naltrexona (Ejemplo 1)	84,00
Opadry Rosa	6,00
Agua Purificada	34,00*
Total	215,00
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0220]

1. Preparación de la Solución	Plastificar el Eudragit con Triacetina mediante mezcla.
2. Granulación	Colocar HCl de Oxicodona, Lactosa Secada por Atomización, y Povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la solución anterior.
3. Molienda	Hacer pasar la granulación a través de un molino giratorio con rotor.
4. Secado	Secar la granulación si el contenido de humedad es demasiado alto.
5. Encerado	Fundir Alcohol Estearílico y encerar la granulación anterior adicionando Alcohol Estearílico fundido sobre la granulación mientras se mezcla.
6. Enfriamiento	Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.
7. Molienda	Hacer pasar la granulación encerada enfriada a través de un molino giratorio con rotor.
8. Mezcla	Mezclar la granulación encerada molida, Talco, Estearato de Magnesio, y perlas de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 1).
9. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
10. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo a los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 12

Comprimidos de liberación controlada de HCl de oxicodona con granulación de HCl de naltrexona

[0221]

Ingrediente	***Cant/unidad (mg)***
HCl de Oxicodona	20,00
Lactosa Secada por Atomización	58,75
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol Estearílico	25,00
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
Granulación de HCl de Naltrexona (Ejemplo 2)	70,00
Opadry Rosa	6,00
Agua Purificada	34,00*
Total	201,00
* Permanece en el producto únicamente como humedad residual.	

PROCESO:

[0222]

1. Preparación de la Solución	Plastificar el Eudragit con Triacetina mediante mezcla.
2. Granulación	Colocar HCl de Oxicodona, Lactosa Secada por Atomización, y Povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la solución anterior.
3. Molienda	Hacer pasar la granulación a través de un molino giratorio con rotor.
4. Secado	Secar la granulación si el contenido de humedad es demasiado alto.
5. Encerado	Fundir Alcohol Estearílico y encerar la granulación anterior adicionando Alcohol Estearílico fundido sobre la granulación mientras se mezcla.
6. Enfriamiento	Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.
7. Molienda	Hacer pasar la granulación encerada enfriada a través de un molino giratorio con rotor.
8. Mezcla	Mezclar la granulación encerada molida, Talco, Estearato de Magnesio, y la granulación de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 2).
9. Compresión	Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
10. Recubrimiento	Preparar una solución de recubrimiento con película dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicándolo en los núcleos de los comprimidos.

Ejemplo 13

Cápsulas de liberación controlada de HCl de hidromorfona con pellets extruídos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0223]

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Etilcelulosa	4,5
Alcohol Estearílico	27,0
Pellets de HCl de Naltrexona (Ejemplo 3)	240,0
Cápsulas de Gelatina Dura	√
Total	360,0

PROCESO:

[0224]

1. Molienda	Hacer pasar escamas de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla	Mezclar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulosa y Alcohol Estearílico molido en un mezclador en V.
3. Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento	Dejar que las hebras se enfríen sobre un Transportador.
5. Peletización	Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6. Cribado	Cribar los pellets y recoger parte tamizada deseada.
7. Encapsulación	Rellenar cápsulas de gelatina dura con los pellets extruídos de HCl de Hidromorfona a 120,0 mg y pellets de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 3) a 240 mg.

Ejemplo 14

[0225] Comprimidos de 10 mg de Clorhidrato de Oxicodona de Liberación Controlada -- Fabricación Orgánica Clorhidrato de Oxicodona (10 mg/comprimido) y lactosa secada por atomización (71,25 mg/comprimido) se transfieren hacia un mezclador de dimensiones adecuadas y se mezclan durante aproximadamente 6 minutos. Se dispersa polvo de Eudragit® RS PM (6 mg/comprimido) en etanol. Mientras los polvos se están mezclando, los mismos se granulan con la dispersión y la mezcla continúa hasta que se forma una masa granular húmeda. Si fuera necesario se adiciona etanol adicional para alcanzar el punto final de la granulación. La granulación se transfiere a un secador de lecho fluido y se seca a 30 ºC, y a continuación se hace pasar a través de una criba de malla 12. El Eudragit® RS PM (9 mg/comprimido) restante se dispersa en un disolvente de 90 partes de etanol y 10 partes de agua purificada; y se pulveriza sobre los gránulos en el granulador/secador de lecho fluido a 30 ºC. A continuación, el granulado se hace pasar a través de una criba de malla 12. Se funde alcohol estearílico (25 mg/comprimido) aproximadamente a entre 60 y 70 ºC. Los gránulos templados se devuelven al mezclador. Mientras se realiza la mezcla, se adiciona el alcohol estearílico fundido. Los gránulos recubiertos se extraen del mezclador y se dejan enfriar. Seguidamente, los mismos se hacen pasar a través de una criba de malla 12. A continuación, el granulado se mezcla con partículas de Naloxona (aproximadamente entre 1 y 5 mg por comprimido) recubiertas con un recubrimiento que convierte a la Naloxona en sustancialmente no liberable, y excipientes farmacéuticamente deseables para elaboración de comprimidos, por ejemplo, talco y estearato de magnesio, en un mezclador adecuado, y los mismos se prensan obteniendo comprimidos.

[0226] Las partículas de naloxona tienen un diámetro de aproximadamente entre 0,5 y 2 mm. Las partículas de naloxona recubiertas con un recubrimiento que convierte a la naloxona en sustancialmente no liberable se puede preparar pulverizando sobre las partículas la composición de recubrimiento que comprende un polímero de celulosa o un polímero acrílico que es insoluble en agua e impermeable a la naloxona. Las partículas adecuadas incluyen gránulos, pellets, esferoides o perlas que comprenden naloxona. Cuando las partículas son perlas o pellets, las mismas se pueden preparar disolviendo la naloxona en una solución y pulverizándola sobre pellets o perlas inertes.

[0227] Preferentemente, la composición de recubrimiento comprende Eudragit® RS, el cual se puede usar en forma de una suspensión acuosa y en combinación con un plastificante tal como, por ejemplo, citrato de acetil trietilo y/o citrato de acetil tributilo.

[0228] Preferentemente, la composición de recubrimiento comprende Eudragit® RS, el cual se puede usar en forma de una suspensión acuosa y en combinación con un plastificante tal como, por ejemplo, citrato de acetil trietilo y/o citrato de acetil tributilo.

Ejemplo 15

Método de tratamiento del dolor

[0229] La forma de dosificación oral según la presente invención se puede administrar a un paciente para proporcionar alivio del dolor. La forma de dosificación oral puede comprender una cantidad oralmente eficaz de un agonista opioide y

un antagonista opioide que se convierta en sustancialmente no liberable.

[0230] Cuando la forma de dosificación oral se administra oralmente y se entrega al tracto gastrointestinal de un paciente que necesita una terapia contra el dolor, el agonista opioide se libera desde la forma de dosificación durante la digestión normal, proporcionando analgesia al paciente. Sin embargo, el antagonista opioide, puesto que se ha convertido en sustancialmente no liberable, no es liberado sustancialmente durante su tránsito a través del sistema gastrointestinal. Preferentemente, la forma sustancialmente no liberable del antagonista es resistente a laxantes (aceite mineral) usados para gestionar el retraso de tránsito colónico, o estados de aclorhidria. Los pacientes que toman la forma de dosificación oral según se indica, sin manipularla indebidamente (por ejemplo, por agitación mecánica, calentamiento, o disolución en un disolvente), no absorberán el antagonista opioide en una cantidad suficiente durante ningún intervalo de tiempo durante la dosificación de la formulación de tal manera que el antagonista reduzca o elimine la eficacia analgésica del agonista opioide. En otras palabras, la cantidad de antagonista opioide liberada desde la forma de dosificación (cuando se administra oralmente intacta) y absorbida desde el tracto gastrointestinal y acumulada en el cuerpo del paciente no se eleva a un nivel que influye en o cambia significativamente la eficacia analgésica de la dosis de agonista opioide incluida en la forma de dosificación.

Ejemplo 16

Método para evitar el abuso de un agonista opioide

[0231] La forma de dosificación oral según la presente invención se puede usar para evitar el potencial de abuso de un agonista opioide contenido en la misma. La forma de dosificación oral comprende un agonista opioide en combinación con un antagonista opioide. El antagonista opioide está presente en una forma que es sustancialmente no liberable durante la digestión. De este modo, cuando la forma de dosificación oral se entrega al tracto gastrointestinal oralmente tal como se pretende, sin haber sido manipulada indebidamente, se evita sustancialmente la liberación del antagonista hacia el sistema gastrointestinal. Sin embargo, si la forma de dosificación oral se manipula indebidamente, por ejemplo, por agitación mecánica (por ejemplo, machacándola, cortándola, triturándola), calor (por ejemplo, temperaturas mayores que 45 ºC, preferentemente entre 45 y 50 ºC), o disolución de la forma de dosificación en un disolvente (con o sin calentamiento), la forma de dosificación es contaminada por el antagonista opioide, el cual en este momento se hace que esté disponible para suavizar los efectos opioides. De este modo, cuando la forma de dosificación se mastica, machaca, calienta o disuelve en un disolvente, y a continuación se administra oral, intranasal, parenteral o sublingualmente, el efecto del agonista opioide es bloqueado por lo menos parcialmente por el antagonista opioide.

Ejemplo 17

[0232] En este estudio en humanos, 12 sujetos dependientes de la morfina se evaluaron en relación con el síndrome de abstinencia precipitado después de la administración de comprimidos de liberación inmediata de hidrocodona proporcionados de forma concomitante con una dosis de naltrexona comprendida entre 0,25 y 8 mg. El diseño experimental fue simple ciego, monodosis, y controlado con placebo con una dosis de naltrexona creciente. Después de la administración de las medicaciones del estudio, se realizaron mediciones subjetivas y fisiológicas sobre la propensión al abuso y el síndrome de abstinencia en un intervalo de dosis de naltrexona que abarca hasta 32 veces la dosis primera. Los datos sugieren que con una dosis de naltrexona de 1 mg, los sujetos dependientes del opioide demuestran una menor atracción del agonista con respecto a la combinación con placebo y lograban una concentración plasmática que daba como resultado un 50 % de la puntuación máxima de los síntomas del síndrome de abstinencia.

Ejemplo 18

[0233] Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que examinaba el umbral de síndrome de abstinencia inducido por naltrexona de liberación inmediata en 12 sujetos dependientes de metadona. Mientras el estudio estaba en marcha, un análisis intermedio mostró que 0,5 mg de naltrexona podían provocar los signos y síntomas del síndrome de abstinencia en esta población. Estos estudios sugieren que la dosis de naltrexona necesaria para provocar síntomas de síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de opioides se sitúa entre 0,25 y 1 mg.

Ejemplo 19

[0234] Este es un ensayo cruzado de 10 vías, aleatorizado, simple ciego, monodosis y controlado con placebo que examina el efecto de la naltrexona sobre los efectos subjetivos y fisiológicos de 15 mg de hidrocodona en 16 sujetos normales. Las dosis de naltrexona estaban comprendidas entre 0,4 y 12,8 mg. En este estudio, 0,4 mg de naltrexona pudieron antagonizar varios de los efectos opioides mediados centralmente de la hidrocodona, incluyendo la miosis pupilar. Basándose en estos datos, unas dosis sustancialmente inferiores por debajo de 0,25 mg de naltrexona demostrarán poco antagonismo del agonista concomitante. Esto se apoya en la ausencia de signos de síndrome de abstinencia observados en sujetos del ejemplo 17 que recibieron los 0,25 mg.

[0235] Los datos clínicos para los ejemplos 17, 18 y 19 sugieren que dosis biodisponibles de liberación inmediata de

0,125 mg de naltrexona (o la liberación rápida equivalente desde una forma de dosificación de liberación controlada) no influirán en la analgesia en ningún grado significativo, mientras que sí lo hará una liberación rápida mayor de fármaco biodisponible (0,25 mg ó mayor). Estos datos clínicos muestran que una carga de naltrexona en la matriz opioide para este ejemplo, en una relación de entre 1:15 y 1:30 mg de naltrexona/mg de hidrocodona, y que la relación de liberación con manipulación indebida/intacta es por lo menos 4:1 y preferentemente mayor. O alternativamente, se puede definir que desde la forma de dosificación intacta se liberan menos de 0,25 mg de naltrexona, y desde la forma de dosificación machacada se liberan 0,25 mg ó más de naltrexona.

Ejemplo 20

Perlas de HCl de Naltrexona

FÓRMULA:

[0236]

	Ingredientes	**Cant/unidad (mg)**
Etapa 1. Capas del fármaco	HCl de Naltrexona	0,6
	Perlas non pareil (malla 30/35)	61,4
	Opadry Claro (Hidroxipropilmetil celulosa)	0,6
	Agua	
Etapa 2. Recubrimiento polimérico aniónico	Eudragit L30D (seco)	6,3
	Citrato de Tributilo	1,6
	Talco	3,1
	Agua (se evapora durante el proceso)	
Etapa 3. Recubrimiento de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	17,9
	Citrato de tributilo	4,5
	Talco	8,8
	Agua (se evapora durante el proceso)	
Etapa 4. Recubrimiento sellante	Opadry Claro (Hidroxipropilmetil celulosa)	3,2
	Agua (se evapora durante el proceso)	
Total (basado en seco)		108

Procedimiento de fabricación de perlas

[0237]

1. Disolver HCl de naltrexona y Opadry Claro en agua. Pulverizar la solución del fármaco sobre perlas non pareil en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluido con un inserto Wurster.
2. Dispersar Eudragit L30D, Citrato de tributilo, y talco en agua. Pulverizar la dispersión sobre las perlas cargadas con fármaco en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
3. Dispersar Eudragit RS30D, citrato de tributilo, y talco en agua. Pulverizar la dispersión sobre las perlas en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
4. Disolver Opadry Claro en agua. Pulverizar la solución sobre las perlas en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
5. Curar las perlas a 60 ºC durante 24 horas.

Método de disolución

[0238]

1. Aparato – USP Tipo II (Paletas), 75 rpm a 37 ºC
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Medios: SGF durante una hora / seguidamente SIF

Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución

Resultados y argumentación:

[0239] Se observó que las perlas (108 mg) presentaban los siguientes resultados de disolución:

Tiempo (h)	1	2	4	12	24	36
% medio disuelto	nd	nd	nd	nd	6,0	10,0
nd=ninguno detectado						

[0240] Los resultados de la disolución muestran que, después de 36 horas en el baño de disolución, solamente se liberó

aproximadamente el 10 % de HCl de naltrexona (0,06 mg). Estas perlas no estarán biodisponibles si se toman oralmente inalteradas.

[0241] El HCl de naltrexona es muy soluble en agua. Tiende a migrar a través de la película de liberación sostenida durante el proceso de recubrimiento pelicular acuoso (etapa 3). Si la migración se produce durante esta etapa de recubrimiento, la película se hará porosa durante la disolución y la velocidad de liberación del fármaco sería relativamente alta. El recubrimiento aniónico (etapa 2) forma una capa compleja insoluble en agua con la sal protonada de HCl de naltrexona y evitaría la migración del fármaco a través del recubrimiento subsiguiente de liberación sostenida.

Disolución de perlas rotas

Proceso de manipulación indebida simulada

[0242] Aproximadamente 108 mg de perlas de naltrexona se trituraron en un mortero con su correspondiente mano hasta obtener polvo para el estudio de disolución.

Método de disolución – igual que el anterior

Resultados y argumentación:

[0243] Se observó que las perlas rotas (108 mg) presentaban los siguientes resultados de disolución:

Tiempo (h)	0,25	0,5	1
% medio disuelto	91	100	104

[0244] Se puede observar así en la hora 1, a partir de las perlas intactas, que no hay ninguna NTX liberada detectable, aunque cuando las mismas se machacan, se libera toda la NTX, 0,6 mg. Esto se representa gráficamente en la Figura 1. De este modo, la relación de machacadas/intactas en la hora 1 es 100:0 y esto es mayor que los criterios de > 4:1 según se concluyó a partir de los ejemplos 17, 18 y 19.

Ejemplo 21

Cápsulas IR de oxicodona con perlas de naltrexona

FÓRMULA:

[0245]

	Ingredientes	**Cant/unidad* (mg)**
Etapa 1. Capas del fármaco	HCl de Oxicodona	5,0
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	1,25
	Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)	54,35
	Agua (se evapora durante el proceso)	
Etapa 2. Recubrimiento pelicular	Opadry Butterscotch	1,9
	Agua (se evapora durante el proceso)	
Etapa 3. Encapsulación	Perlas IR de Oxi (etapa 2)	62,5
	Perlas de Naltrexona (Ejemplo 20)*	108
* Para ocultar las perlas IR de Oxi, las perlas de Naltrexona necesitarían usar Opadry Butterscotch como recubrimiento sellante en la Etapa 4, Ejemplo 20.		

Procedimiento de fabricación

[0246]

1. Disolver HCl de oxicodona y HPMC en agua. Pulverizar la solución del fármaco sobre perlas non pareil en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluido con un inserto Wurster.
2. Disolver el Opadry coloreado en agua. Recubrir pelicularmente las perlas cargadas con fármaco en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
3. Mezclar una cantidad igual de perlas IR de Oxi y perlas de Naltrexona. Encapsular en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 22

Cápsulas de liberación controlada de sulfato de morfina con perlas de naltrexona

FÓRMULA:

[0247]

	Ingredientes	Cant/unidad* (mg)
Etapa 1. Carga del fármaco	Sulfato de morfina	60,0
	Lactosa impalpable	12,0
	Eudragit RS30D	2,0
	Povidona	3,5
	Nonpareil PG 30/35	16,8
	Opadry azul	4,9
	Agua	
Etapa 2. Recubrimiento de Liberación Controlada	Perlas MSIR (etapa 1)	99,2
	Eudragit RS 30D	4,712
	Eudragit RL 30D	0,248
	Citrato de trietilo	0,992
	Talco	1,884
	Opadry azul	5,639
	Agua	
Etapa 3. Encapsulación	Perlas MSCR (anteriores)	212
	Perlas de Naltrexona (Ejemplo 20)*	108

* Para ocultar las perlas MSCR, las perlas de naltrexona necesitarían usar Opadry azul como recubrimiento sellante en la Etapa 4, Ejemplo 22.

Procedimiento de fabricación

[0248]

1. Dispersar povidona y Eudragit RS30D en agua. Mezclar sulfato de morfina y lactosa.
2. Cargar perlas en un Procesador de rotor. Pulverizar la mezcla del polvo del fármaco y la solución del aglutinante sobre las perlas.
3. Recubrir pelicularmente las perlas anteriores en el Procesador de rotor.
4. Dispersar Eudragit RS30D, RL 30D, Citrato de trietilo, talco y citrato de trietilo en agua. Recubrir las perlas anteriores en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluido con un inserto Wurster.
5. Curar las perlas (perlas MSCR).
6. Mezclar una cantidad igual de perlas MSCR y perlas de naltrexona. Encapsular en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 23

Pellets extruídos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0249]

Ingrediente	Cant/unidad (mg)
HCl de Naltrexona	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Alcohol Estearílico	15,0
Ácido Esteárico	15,0
Butilhidroxitolueno (BHT)	1,0
Total	121,0

PROCESO:

[0250]

1. Molienda — Hacer pasar escamas de alcohol estearílico a través de un molino.
2. Mezcla — Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador en V.
3. Extrusión — Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento — Dejar que las hebras se enfríen sobre un Transportador.
5. Peletización — Cortar las hebras enfriadas en pellets de 1 mm usando un Peletizador.
6. Cribado — Cribar los pellets y recoger la parte tamizada deseada.

Método de disolución

[0251]

1. Aparato – USP Tipo II (Paletas), 75 rpm a 37 ºC
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Medios: SGF durante una hora / seguidamente SIF
4. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución

Resultados:

[0252]

Tiempo (hora)	1	2	4	8	12	24	36
% Medio Disuelto	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

Proceso de manipulación indebida simulada

[0253] Se trituraron Pellets de Naltrexona en un mortero con su mano correspondiente hasta obtener polvo para el estudio de disolución.

Método de disolución: el mismo que anteriormente

Resultados:

[0254]

Tiempo (hora)	1
% Medio Disuelto	33,5

[0255] De este modo, la liberación de los pellets intactos es 0,026 mg en la hora 1, y, cuando se machacan, es 0,67 mg en la hora 1. Esta relación de pellets machacados con respecto a intactos es también mayor que 4:1. Esto se representa gráficamente en la Figura 2.

Ejemplo 24

Pellets extruidos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0256]

Ingrediente	**Cant/unidad (mg)**
HCl de Naltrexona	2,0
Eudragit RSPO	96,0
Alcohol Estearílico	22,0
Fosfato Cálcico Dibásico	6,0
Butilhidroxitolueno (BHT)	1,0
Total	127,0

PROCESO:

[0257]

1.	Molienda	Hacer pasar escamas de alcohol estearílico a través de un molino.
2.	Mezcla	Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit, Alcohol Estearílico molido, fosfato cálcico dibásico y BHT en un mezclador en V.
3.	Extrusión	Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4.	Enfriamiento	Dejar que las hebras se enfríen sobre un Transportador.
5.	Peletización	Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6.	Cribado	Cribar los pellets y recoger la parte tamizada deseada.

Método de disolución

[0258]

4. Aparato – USP Tipo II (Paletas), 75 rpm a 37 ºC
5. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
6. Medios: SGF durante una hora / seguidamente SIF
7. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución

Resultados:

[0259]

Tiempo (hora)	1	2	4	8	12	24	36
% Medio Disuelto	3,1	5,9	8,9	12,2	14,7	19,9	24,6

Proceso de manipulación indebida simulada

[0260] Se trituraron Pellets de Naltrexona en un mortero con su mano correspondiente hasta obtener polvo para el estudio de disolución.
Método de disolución: el mismo que anteriormente

Resultados:

[0261]

Tiempo (hora)	1
% Medio Disuelto	36,4

[0262] De este modo, la liberación de los pellets intactos es 0,062 mg en la hora 1, y, cuando se machacan, es 0,728 mg en la hora 1. Esta relación de pellets machacados con respecto a intactos es también mayor que 4:1. Esto se representa gráficamente en la Figura 24.

Ejemplo 25

Posibles cápsulas CR de HCl de hidromorfona con pellets extruídos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0263]

Ingrediente	**Cant/unidad (mg)**
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulosa	4,5
Alcohol Estearílico	27,0
Pellets de HCl de Naltrexona (Ejemplo 23)	121,0
Cápsulas de Gelatina Dura	√
Total	241,0

PROCESO:

[0264]

1. Molienda — Hacer pasar escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla — Mezclar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulosa y Alcohol Estearílico molido en un mezclador en V.
3. Extrusión — Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento — Dejar que las hebras se enfríen sobre un Transportador.
5. Peletización — Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6. Cribado — Cribar los pellets y recoger la parte tamizada deseada.
7. Encapsulación — Rellenar cápsulas de gelatina dura con pellets de HCl de Hidromorfona extruídos a 120 mg y pellets de Naltrexona (del Ejemplo 23) a 121 mg.

Ejemplo 26

Posibles cápsulas CR de HCl de hidromorfona con pellets extruidos de HCl de naltrexona

FÓRMULA:

[0265]

Ingrediente	***Cant/unidad (mg)***
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulosa	4,5
Alcohol Estearílico	27,0

Ingrediente	*Cant/unidad (mg)*
Pellets de HCl de Naltrexona (Ejemplo 24)	127,0
Cápsulas de Gelatina Dura	√
Total	247,0

PROCESO:

[0266]

1. Molienda — Hacer pasar escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla — Mezclar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulosa y Alcohol Estearílico molido en un mezclador en V.
3. Extrusión — Alimentar continuamente el material mezclado hacia una extrusora de doble husillo y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento — Dejar que las hebras se enfríen sobre un Transportador.
5. Peletización — Cortar las hebras enfriadas en pellets usando un Peletizador.
6. Cribado — Cribar los pellets y recoger la parte tamizada deseada.
7. Encapsulación — Rellenar cápsulas de gelatina dura con pellets de HCl de Hidromorfona extruídos a 120 mg y pellets de Naltrexona (del Ejemplo 24) a 127 mg.

Ejemplo 27A

Perlas CR de naltrexona

[0267] Se desarrolla una perla de liberación controlada de Naltrexona que se puede incorporar en una granulación de liberación controlada opioide y a continuación la mezcla se prensa para obtener comprimidos. Como ejemplo se usa una granulación de liberación controlada de HCl de oxicodona con perlas de naltrexona.

Fórmula 27A.

[0268]

	Ingredientes	Cant/unidad* (mg)
Etapa 1. Capas del fármaco	HCl de Naltrexona	3,3
	Perlas non pareil (malla 14/18)	95,0
	Plasdone C30	1,5
	Talco	0,2
	Agua	
Etapa 2. Recubrimiento sellante	Opadry Claro (Hidroxipropilmetil celulosa)	5,0
	Agua	
Etapa 3. Recubrimiento de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	17,63
	Citrato de tributilo	3,53
	Tween 80	0,04
	Talco	8,81
	Agua	
Etapa 4. Recubrimiento sellante	Opadry Claro (Hidroxipropilmetil celulosa)	5,0
	Agua	
Total		140

Procedimiento de fabricación de perlas

[0269]

1. Disolver HCl de naltrexona y HPMC en agua. Pulverizar la solución del fármaco sobre perlas non pareil en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluido con un inserto Wurster.
2. Dispersar Eudragit L, Citrato de tributilo, y talco en agua. Pulverizar la dispersión sobre las perlas cargadas con fármaco en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
3. Dispersar Eudragit RS, citrato de tributilo, y talco en agua. Pulverizar la dispersión sobre las perlas en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
4. Disolver HPMC en agua. Pulverizar la solución sobre las perlas en el dispositivo de recubrimiento de lecho fluido.
5. Curar las perlas a 60 ºC durante 24 horas.

Método de disolución

[0270]

1. Aparato – USP Tipo II (Paletas), 75 rpm a 37 ºC
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Medios: SGF durante una hora / seguidamente SIF
4. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución

Resultados y argumentación:

Disolución de Naltrexona a partir de perlas intactas

[0271]

Tiempo (h)	1	4	8	12	24	36
% medio disuelto	2	2	4	5	6	33

Disolución de naltrexona a partir de perlas machacadas

[0272]

Tiempo (h)	1
% medio disuelto	100

Fórmula 27B comprimido CR de Oxi/NX

[0273]

	Ingredientes	Cant/unidad* (mg)
Etapa 1. Granulación	HCl de Oxicodona	10,0
	Lactosa Secada por Atomización	69,25
	Povidona	5,0
	Eudragit RS30D (seco)	10,0
	Triacetina	2,0
	Alcohol estearílico	25,0
	Talco	2,5
	Magnesio	1,25
Etapa 2. Comprimido combinado	Granulación de Oxycontin (anterior)	125
	Perlas CR de Naltrexona (Fórmula 27A)	140

Procedimiento de fabricación (comprimido CR de Oxi/NX)

[0274]
1. Pulverizar la dispersión de Eudragit/triacetina sobre el HCl de Oxicodona, la lactosa secada por atomización y povidona usando un granulador de lecho fluido.
2. Descargar la granulación y hacerla pasar a través de un molino.
3. Fundir el alcohol estearílico y adicionar a la granulación molida usando un molino. Dejar enfriar.
4. Hacer pasar la granulación enfriada a través de un molino.
5. Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio. Usando un mezclador.
6. Mezclar perlas de naltrexona con la granulación anterior y prensar para obtener comprimidos.

Método de disolución

[0275]
1. Aparato – USP Tipo II (Paletas), 50 rpm a 37 ºC
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Medios: 900 ml de tampón fosfato pH 6,5
4. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución. Se observó que los comprimidos CR de Oxi/NX presentaban los siguientes resultados de disolución:

Disolución de naltrexona a partir de comprimido intacto

[0276]

Tiempo (h)	1	4	8	12	24	36
% medio disuelto	1	3	9	15	25	36

Disolución de naltrexona a partir de comprimido machacado

[0277]

Tiempo (h)	1
% medio disuelto	95

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación oral que comprende

(i) un agonista opioide y

(ii) una composición de antagonista opioide que comprende un antagonista opioide dispersado en una matriz que convierte al antagonista en sustancialmente no liberable cuando la forma de dosificación se administra oralmente intacta, en donde la matriz comprende uno o más de un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable y el antagonista no está disponible para ser absorbido durante su tránsito a través del sistema gastrointestinal.

2. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la matriz es una matriz obtenida por extrusión de masas fundidas.

3. Forma de dosificación oral de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el antagonista opioide se selecciona del grupo compuesto por naloxona, naltrexona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfano, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

4. Forma de dosificación oral de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el antagonista opioide es naltrexona o una sal de la misma.

5. Forma de dosificación oral de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el antagonista opioide está presente en una cantidad de entre 10 ng y 275 mg.

6. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el agonista opioide se selecciona del grupo compuesto por hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, mepiridina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo y derivados de los mismos, dipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, sales de los mismos y mezclas de los mismos.

7. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el agonista opioide es oxicodona, morfina, hidromorfona, hidrocodona, o una sal de cualquiera de las anteriores.

8. Forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el agonista opioide comprende hidrocodona, oxicodona, morfina, hidromorfona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y el antagonista opioide comprende naloxona, naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

9. Forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la cantidad de antagonista liberada desde dicha forma de dosificación después de una manipulación indebida, en comparación con la cantidad de dicho antagonista liberada desde dicha forma de dosificación intacta es aproximadamente 4:1 ó mayor, basándose en la disolución in-vitro, a 1 hora, de dicha forma de dosificación en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado usando un aparato USP Tipo II (paletas) a 75 rpm y 37 grados C.

10. Forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la relación de la cantidad de agonista opioide con respecto a la cantidad de antagonista opioide está en una relación de pesos de entre 1:1 y 50:1, entre 1:1 y 20:1, o entre 1:1 y 10:1.

11. Forma de dosificación de la reivindicación 8, en la que el antagonista es naltrexona o una sal de la misma y está presente en una cantidad de entre 0,5 y 5 mg.

12. Composición de antagonista opioide de la reivindicación 1, en la que la matriz está en forma de pellets.

13. Composición de antagonista opioide de la reivindicación 1, en la que la composición de antagonista opioide está en forma de una granulación que comprende el antagonista opioide y el(los) material(es) hidrófobo(s).

Figura 1

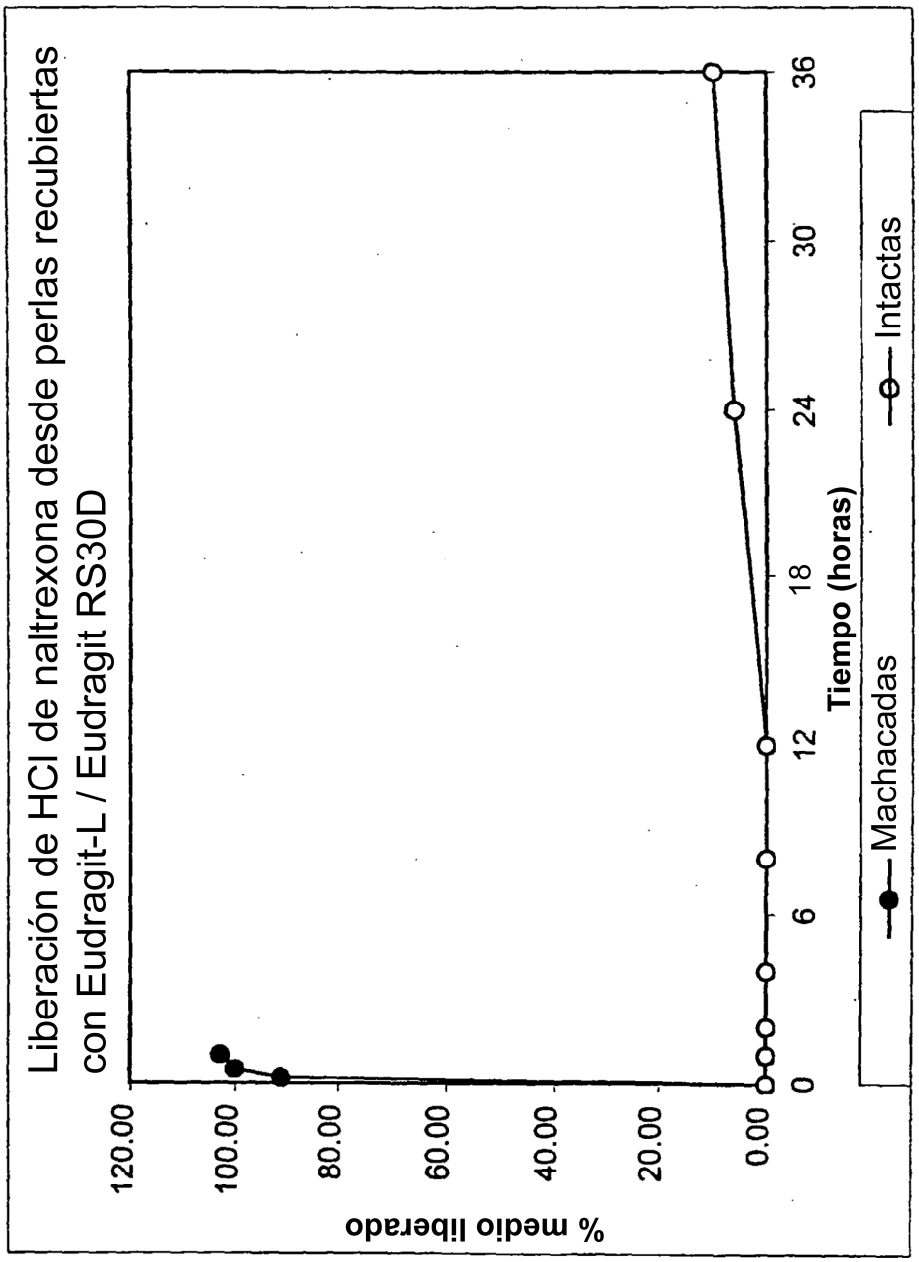

Liberación de HCl de naltrexona desde perlas recubiertas con Eudragit-L / Eudragit RS30D
% medio liberado
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
6
12
18
24
30
36
Tiempo (horas)
Machacadas
Intactas

Figura 2

Liberación de HCl de naltrexona desde pellets intactos y machacados

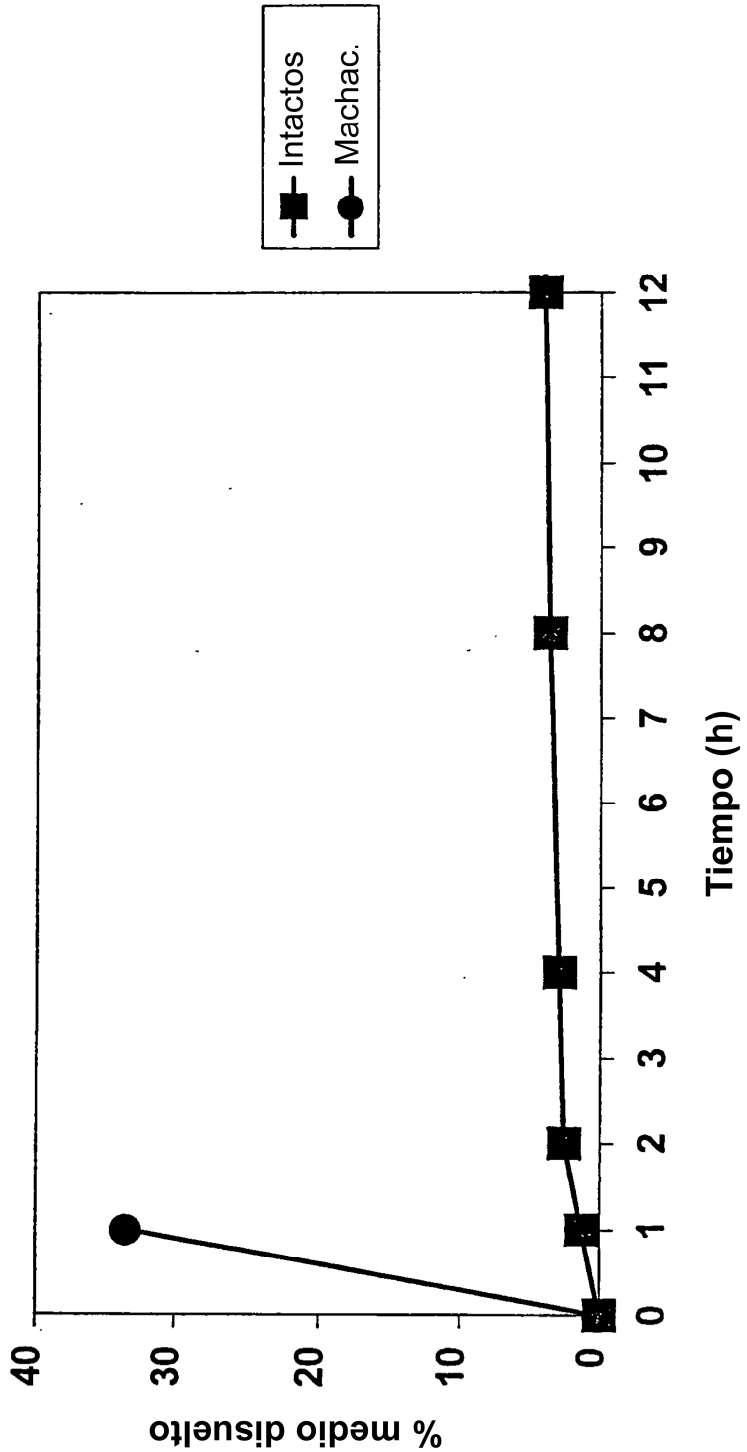
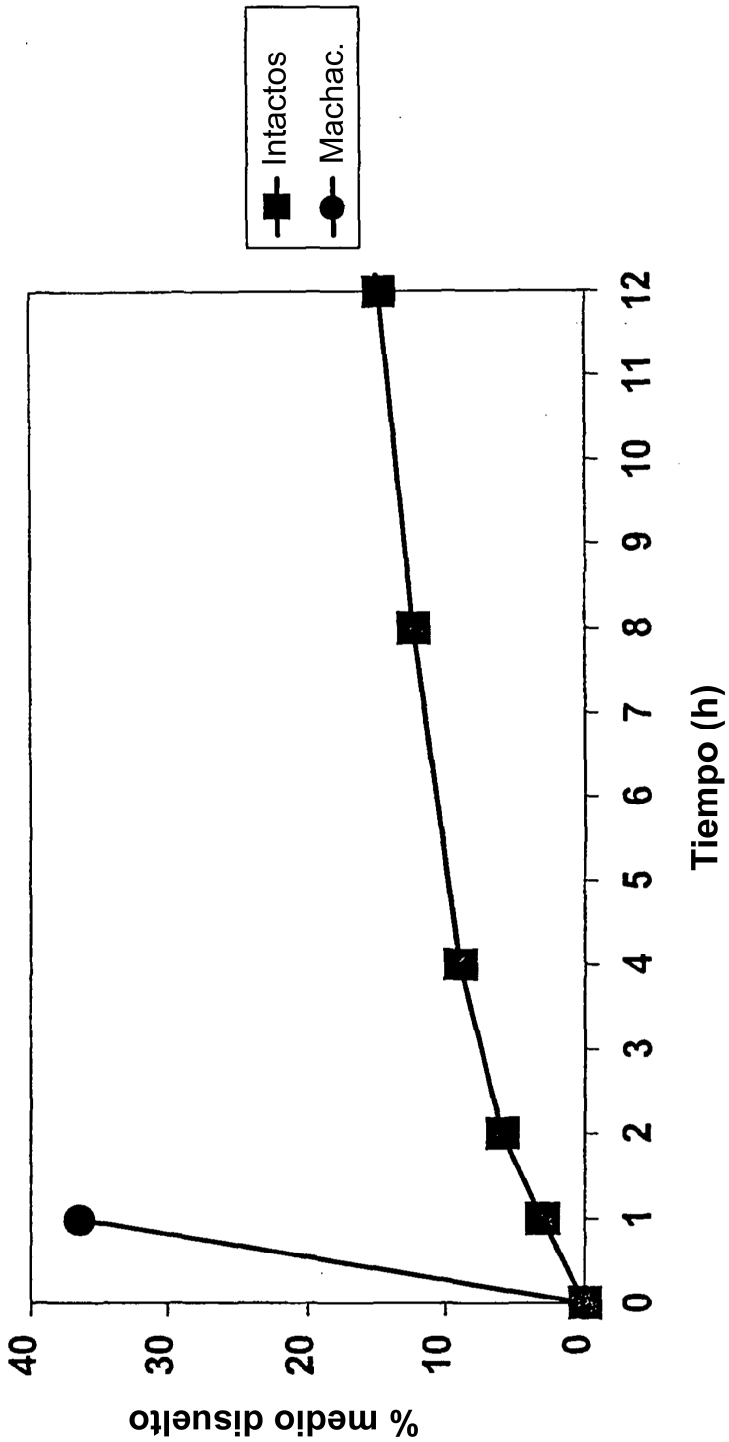


Figura 3

Liberación de HCl de naltrexona desde pellets intactos y machacados