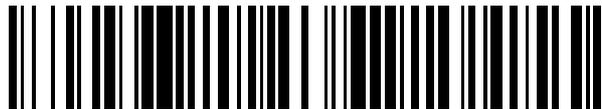


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 788**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2011 PCT/EP2011/057567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11141489**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011 E 11718748 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2568968**

54 Título: **Fabricación de gránulos sin principio activo y de comprimidos que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

10.05.2010 EP 10162418

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

20.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAYES, GEOFFREY, GERARD;
MOHAMMAD, HASSAN;
TAMBER, HARJIT y
WALDEN, MALCOLM**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 642 788 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

Fabricación de gránulos sin principio activo y de comprimidos que comprenden los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de liberación prolongada, a la fabricación de las mismas, así como a su uso para administración a seres humanos.

Antecedentes de la invención

10 Las formas farmacéuticas de liberación prolongada representan una herramienta importante en el arsenal de un médico para el tratamiento de enfermedades. Uno de los beneficios generales atribuidos usualmente a las formas farmacéuticas de liberación prolongada frente a las formas farmacéuticas de liberación inmediata incluye un mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente como consecuencia de la reducción de la frecuencia de administración.

15 Varias tecnologías están disponibles para obtener formas farmacéuticas de liberación prolongada. Las propiedades de liberación prolongada pueden ser transmitidas por los denominados sistemas de matriz de liberación prolongada, recubrimientos de liberación prolongada, formas farmacéuticas osmóticas, formas farmacéuticas de múltiples capas, etc. El documento EP1961421 describe métodos de fabricación de formas farmacéuticas de liberación prolongada para la administración de agonistas y antagonistas opioides, en donde los ingredientes activos se granulan con materiales de liberación prolongada. Cuando se desarrolla una formulación de liberación prolongada, generalmente es necesario elegir la tecnología de formulación con respecto a las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del agente o agentes farmacéuticamente activos en cuestión. Esto significa una cantidad sustancial de trabajo para el especialista en formulación.

20 Existe, por lo tanto, un interés continuo por otros desarrollos que hagan que la fabricación de formas farmacéuticas de liberación prolongada sea más sencilla.

Sumario de la invención

25 Es un objetivo de la presente invención proporcionar formas farmacéuticas de liberación prolongada y métodos de fabricación de las mismas.

Estos y otros objetivos, que se harán evidentes a partir de las descripciones que siguen, se consiguen por el contenido de las reivindicaciones independientes. Algunas de las realizaciones preferidas están citadas por las reivindicaciones dependientes.

30 En cierta medida, la presente invención se basa en el hallazgo de que es posible producir gránulos que contienen un material de liberación prolongada y después comprimir estos gránulos con al menos dos agentes farmacéuticamente activos, en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opioide y el segundo agente farmacéuticamente activo es un antagonista opioide, y en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se proporcionan de tal modo que no están comprendidos dentro de los gránulos. Parece que se obtiene una matriz de liberación prolongada, al menos, después de la compresión, que transmite propiedades de liberación prolongada a la composición farmacéutica de liberación prolongada. Como los gránulos sin principios activos se pueden usar con una variedad de diferentes agentes farmacéuticamente activos, esta estrategia, que se basa en el uso de gránulos prefabricados, facilita en gran medida la fabricación de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

40 En un aspecto, la presente invención se refiere por tanto a un método de fabricación de una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos las etapas de:

- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, en donde los gránulos no comprenden un agente farmacéuticamente activo;
- b) seleccionar los gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- 45 c) mezclar dichos gránulos de la etapa b) con al menos dos agentes farmacéuticamente activos, en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opioide y el segundo agente farmacéuticamente activo es un antagonista opioide, y en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se proporcionan de tal modo que no están comprendidos dentro de los gránulos;
- d) comprimir dichos gránulos de la etapa c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en la forma de un comprimido.

50 En una realización, los gránulos de la etapa a) se fabrican mediante granulación en lecho fluido o mediante granulación húmeda. En otra realización, los gránulos se obtienen por extrusión.

En una realización, los gránulos se tamizan opcionalmente para seleccionar gránulos de tamaño sustancialmente uniforme. Por ejemplo, se pueden seleccionar gránulos que tengan un tamaño en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 2 mm. Antes del tamizado, los gránulos también pueden ser molidos.

En una realización, se puede incluir una etapa de curado adicional después de la etapa d).

- 5 Como agonistas opioides se prefieren particularmente el hidrocloreto de oxicodona, el hidrocloreto de hidrocodona y el hidrocloreto de hidromorfona y como antagonista opioide se usa preferiblemente el hidrocloreto de naloxona.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación prolongada, como se pueden obtener por los métodos según la invención. Tales formas farmacéuticas pueden ser resistentes al alcohol como se describe más adelante. También pueden proporcionar resistencia a la manipulación mecánica.

- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere también a dichos gránulos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares, pero la invención no está limitada por las mismas sino solamente por las reivindicaciones. Los términos que se indican de aquí en adelante, en general se deben entender en su significado común a menos que se indique otra cosa.

- 15 Cuando se utiliza la expresión "que comprende" en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos. Para los fines de la presente invención, la expresión "que consiste en" se considera que es una realización preferida de la expresión "que comprende". Si en adelante en la presente memoria se define un grupo que comprende al menos un cierto número de realizaciones, este se debe entender también que describe un grupo que preferiblemente consiste sólo en estas realizaciones.

- 20 Cuando se utiliza un artículo indefinido o definido para referirse a un nombre singular, por ejemplo, "un", "una" o "el", "la", este incluye el plural de ese nombre a menos que se indique específicamente algo más.

- En el contexto de la presente invención los términos "alrededor de" o "aproximadamente" indican un intervalo de exactitud que los expertos en la técnica entenderán que todavía asegura el efecto técnico de la característica en cuestión. El término indica típicamente una desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$, y preferiblemente de $\pm 5\%$.
- 25

- La expresión "liberación *in vitro*" y sus variaciones gramaticales, así como expresiones similares, se refiere a la velocidad de liberación por la cual un agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, hidromorfona HCl se libera de la composición farmacéutica cuando la velocidad de liberación *in vitro* se determina por el método de paleta según la Farmacopea Europea como se describe en la Ph. Eur. 2.9.3 sexta edición. La velocidad de la paleta se fija a 100 rpm en un medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) con pH 1,2. Se retiran alícuotas del medio de disolución en los puntos de tiempo respectivos y se analizan por HPLC con una columna C18, se eluyen con tampón de fosfato 30 mM en acetonitrilo (70:70; pH 2,9) con un caudal de 1,0 ml/min y se detectan a 220 nm. En el contexto de la presente invención, se indica específicamente si las velocidades de liberación *in vitro* se determinan utilizando un método de ensayo diferente (tal como fluido gástrico simulado con 40% (v/v) de etanol).
- 30

- 35 El término "fluido gástrico simulado, pH 1,2" se refiere a HCl 0,1 N, pH 1,2.

- En el contexto de la presente invención, los términos "liberación inmediata" o "liberación convencional" se refieren a composiciones farmacéuticas que presentan una liberación de la sustancia o sustancias activas que no está modificada deliberadamente por un diseño de formulación especial y/o por métodos de fabricación especiales. Para las formas farmacéuticas orales, esto significa que el perfil de disolución de la sustancia o sustancias activas depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Típicamente, los términos "liberación inmediata" o "liberación convencional" se refieren a composiciones farmacéuticas que liberan *in vitro* $> 75\%$ (en peso) del agente o agentes farmacéuticamente activos en 45 min.
- 40

- En el contexto de la presente invención, los términos "liberación prolongada" y "liberación controlada" se usan indistintamente y se refieren a composiciones farmacéuticas que presentan una liberación más lenta del agente o agentes activos que la de una composición farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. La liberación prolongada o controlada se consigue mediante un diseño de formulación y/o método de fabricación especiales. Típicamente, los términos "liberación prolongada" y "liberación controlada" se refieren a composiciones farmacéuticas, que liberan *in vitro* $\leq 75\%$ (en peso) del agente farmacéuticamente activo en 45 min.
- 45

- Las propiedades de liberación prolongada se pueden obtener por diferentes medios tales como por un recubrimiento que se denomina entonces recubrimiento de liberación prolongada, por una matriz que se denomina entonces una matriz de liberación prolongada o, por ejemplo, por una estructura osmótica de la composición farmacéutica.
- 50

Con el fin de obtener propiedades de "liberación prolongada o controlada", se utilizan típicamente materiales que se sabe que prolongan la liberación de una forma farmacéutica que comprenden, por ejemplo, una matriz de liberación prolongada y/o un recubrimiento de liberación prolongada. Ejemplos típicos de tales "materiales de liberación

prolongada o controlada" son polímeros hidrófobos tales como etilcelulosa, polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilcelulosa y similares. La naturaleza del "material de liberación prolongada o controlada" puede depender de si las propiedades de liberación se consiguen mediante una "matriz de liberación prolongada" o mediante un "recubrimiento de liberación prolongada". El término "materiales de liberación prolongada" describe así ambos tipos de materiales. El término "material de matriz de liberación prolongada" indica que se utiliza un material para obtener una matriz de liberación prolongada. Asimismo, el término "material de recubrimiento de liberación prolongada" indica que se utiliza un material para obtener un recubrimiento de liberación prolongada.

Los términos "formulación de matriz de liberación prolongada" o "formulación de matriz de liberación controlada" se refieren a una composición farmacéutica que incluye al menos un material de liberación prolongada o material de liberación controlada, y al menos un agente farmacéuticamente activo. Los términos "material de liberación prolongada" y "material de liberación controlada" se pueden utilizar indistintamente. En una "formulación de matriz de liberación prolongada" o "formulación de matriz de liberación controlada", el "material de liberación prolongada" o "material de liberación controlada" se combina con el agente o agentes farmacéuticamente activos para formar una mezcla a partir de la cual se libera el agente farmacéuticamente activo durante períodos prolongados de tiempo, tales como, por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas.

Se debe entender que se considerará que un material actúa como material de liberación prolongada o controlada si el perfil de disolución del agente o agentes farmacéuticamente activos se hace más lento en comparación con una formulación de liberación inmediata o convencional. Si un material de liberación prolongada o controlada se puede utilizar para fabricar una matriz de liberación prolongada o controlada, se considera como un material de matriz de liberación prolongada o controlada.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se utilizan para ajustar una liberación ya prolongada o controlada a un perfil específico, no se consideran necesariamente como materiales de liberación prolongada o controlada.

Se debe entender que una matriz de liberación prolongada o una matriz de liberación controlada no consiste necesariamente sólo en el agente o agentes farmacéuticamente activos y el material de liberación prolongada o controlada. La matriz de liberación prolongada o controlada puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de relleno, lubricantes, deslizantes, etc.

Los términos "formulación de recubrimiento de liberación prolongada" o "formulación de recubrimiento de liberación controlada" se refieren a una composición farmacéutica que incluye al menos un material de liberación prolongada o material de liberación controlada, y al menos un agente farmacéuticamente activo. Los términos "material de liberación prolongada" y "material de liberación controlada" se pueden utilizar indistintamente. En una "formulación de recubrimiento de liberación prolongada" o "formulación de recubrimiento de liberación controlada", el "material de liberación prolongada" o "material de liberación controlada" está dispuesto sobre los agentes farmacéuticamente activos para formar una barrera de difusión. Excluyendo la formulación de matriz de liberación prolongada, los ingredientes activos no se mezclan íntimamente con el material de liberación prolongada y el recubrimiento de liberación prolongada no forma una estructura tridimensional dentro de la cual se distribuyen los ingredientes activos. Como el término implica, el material de liberación prolongada forma una capa por encima de los ingredientes activos. El agente farmacéuticamente activo se libera de una formulación de recubrimiento de liberación prolongada durante períodos prolongados de tiempo, tales como, por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas.

Se debe entender que se considerará que un material actúa como material de liberación prolongada o controlada si el perfil de disolución del agente o agentes farmacéuticamente activos se hace más lento en comparación con una formulación de liberación inmediata o convencional. Si un material de liberación prolongada o controlada se puede utilizar para fabricar un recubrimiento de liberación prolongada o controlada, se considerará como un material de recubrimiento de liberación prolongada o controlada.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se utilizan para ajustar una liberación ya prolongada o controlada a un perfil específico, no se consideran necesariamente como materiales de liberación prolongada o controlada.

Cuando se menciona que un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre agentes farmacéuticamente activos, esto no se debe interpretar que significa que tal recubrimiento estará necesariamente directamente dividido en capas sobre tales agentes farmacéuticamente activos. Por supuesto, si los agentes farmacéuticamente activos se dividen en capas sobre un portador tal como perlas de azúcar (nu-pareil), el recubrimiento puede estar dispuesto directamente sobre las mismas. Sin embargo, los agentes farmacéuticamente activos también pueden estar incluidos en primer lugar en una capa de polímero o, por ejemplo, en una matriz de liberación prolongada. Posteriormente, el recubrimiento de liberación prolongada puede estar dispuesto por ejemplo sobre gránulos, que comprenden una matriz de liberación prolongada o sobre comprimidos, que están hechos a partir de tales gránulos por compresión, por ejemplo.

Una composición farmacéutica con un recubrimiento de liberación controlada o prolongada se puede obtener combinando los agentes farmacéuticamente activos con un portador tal como perlas de azúcar (nonpareil) y

disponiendo un recubrimiento de liberación prolongada sobre dicha combinación. Tal recubrimiento puede estar hecho de polímeros tales éteres de celulosa, siendo preferida la etilcelulosa, resinas acrílicas, otros polímeros y mezclas de los mismos. Tales recubrimientos de liberación controlada o prolongada pueden comprender excipientes adicionales, tales como formadores de poros, aglutinantes y similares.

5 Se debe entender, además, que el término "formulación de matriz de liberación prolongada" o "formulación de matriz de liberación controlada" no excluye las composiciones farmacéuticas con una matriz de liberación prolongada o controlada y un recubrimiento adicional de liberación prolongada o controlada que está dispuesto sobre la matriz. Asimismo, el término "formulación de recubrimiento de liberación prolongada" o "formulación de recubrimiento de liberación controlada" no excluye las composiciones farmacéuticas con un recubrimiento de liberación prolongada o controlada que está dispuesto sobre una matriz de liberación prolongada o matriz de liberación controlada.

10 Los términos "forma farmacéutica de liberación prolongada" y "forma farmacéutica de liberación controlada" se pueden utilizar indistintamente y se refieren a la forma de administración de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo en forma de liberación prolongada como por ejemplo, en la forma de una "formulación de matriz de liberación prolongada", en la forma de una "formulación de recubrimiento de liberación prolongada", combinaciones de las mismas o en otras formulaciones de liberación prolongada tales como formulaciones osmóticas. Los términos "formulación de matriz de liberación prolongada" y "forma farmacéutica de liberación prolongada" se pueden utilizar indistintamente si la forma farmacéutica de liberación prolongada consiste esencialmente en la formulación de matriz de liberación prolongada. Esto significa que una forma farmacéutica de liberación prolongada puede comprender, además de la matriz de liberación prolongada, por ejemplo, recubrimientos cosméticos y excipientes farmacéuticamente aceptables tales rellenos, lubricantes, etc.

15 Para algunas realizaciones, el término "forma farmacéutica con matriz de liberación prolongada" puede indicar que la forma farmacéutica comprende una matriz de liberación prolongada como la única estructura que es responsable de la prolongación de la liberación. Esto, sin embargo, no excluye que la forma farmacéutica pueda comprender una porción de liberación inmediata como se describe más adelante.

20 Para algunas realizaciones, el término "forma farmacéutica con recubrimiento de liberación prolongada" puede indicar que la forma farmacéutica comprende un recubrimiento de liberación prolongada como la única estructura que es responsable de la prolongación de la liberación. Esto, sin embargo, no excluye que la forma farmacéutica pueda comprender una porción de liberación inmediata como se describe más adelante.

25 Las velocidades de liberación indicadas se refieren siempre a la formulación tal como un comprimido monolítico o de múltiples partículas. Las velocidades de liberación se eligen de tal manera que una composición farmacéutica se pueda administrar, por ejemplo, dos veces al día o una vez al día, es decir, cada 12 horas o cada 24 horas. Típicamente, la liberación se producirá por difusión a través de la matriz y/o del recubrimiento de liberación prolongada o controlada, erosión de la matriz y/o del recubrimiento de liberación prolongada o controlada o combinaciones de las mismas.

30 El término "resistencia al alcohol" y sus variaciones gramaticales se refiere a la propiedad de las composiciones farmacéuticas de la invención para liberar aproximadamente la misma o menos cantidad de agente o agentes farmacéuticamente activos *in vitro*, siendo determinada la velocidad de liberación *in vitro* en 500 ml o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% (v/v) de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C en comparación con la velocidad de liberación *in vitro* que se determina en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con un máximo de 0% (v/v) de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C. La cantidad de líquido de disolución puede depender de la cantidad de agente activo ensayado. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden hasta 8 mg de hidromorfona HCl pueden ser ensayadas en 500 ml de líquido de disolución, mientras que concentraciones más altas pueden ser ensayadas en 1000 ml de líquido de disolución.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención, y en particular aquellas, que son formas farmacéuticas orales, pueden ser resistentes al alcohol.

40 El término "resistencia al alcohol" y sus variaciones gramaticales se refieren a la propiedad de las composiciones farmacéuticas de la invención para liberar aproximadamente la misma o menos cantidad del agente o agentes farmacéuticamente activos *in vitro*, siendo determinada la velocidad de liberación *in vitro* en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% (v/v) de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C en comparación con la velocidad de liberación *in vitro* que se determina en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con un máximo de 0% (v/v) de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C. La cantidad de líquido de disolución puede depender de la cantidad de agente activo ensayado. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden hasta 8 mg de hidromorfona HCl pueden ser ensayadas en 500 ml de líquido de disolución, mientras que concentraciones de dosis más altas pueden ser ensayadas en 1000 ml de líquido de disolución.

La resistencia a la extracción con alcohol puede ser determinada por ejemplo sometiendo la formulación a fluido gástrico simulado (SGF), pH 1,2 con 40% de etanol. Una manera típica para obtener "500 ml de fluido gástrico simulado (SGF), pH 1,2 con 40% de etanol" es mezclando 600 ml de SGF con 420 ml de etanol al 95%/agua (que proporciona 400 ml de etanol al 100%) y tomando 500 ml de la mezcla. El efecto de los 20 ml adicionales de agua del etanol al 95% será mínimo en los porcentajes de SGF y etanol en los 500 ml de la mezcla.

Una manera típica para obtener 500 ml de fluido gástrico simulado (SGF), pH 1,2 con 40% de etanol es mezclando 600 ml de SGF con 420 ml de etanol al 95%/agua (que proporciona 400 ml de etanol al 100%) y tomando 500 ml de la mezcla. El efecto de los 20 ml adicionales de agua del etanol al 95% será mínimo en los porcentajes de SGF y etanol en la mezcla final de 500 ml.

En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos dos agentes farmacéuticamente activos y al menos un material de liberación prolongada que se combinan para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la relación de la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos, y en donde la relación de la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 1 hora de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos. Preferiblemente, la relación es aproximadamente 1:1 o menos, tal como 1:1,5 o 1:2.

Para los fines de la presente invención, el término "opioide" es intercambiable con el término "analgésico opioide" e incluye un agonista o una combinación de más de un agonista opioide, y también incluye el uso de un agonista-antagonista mixto; un agonista parcial y combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide, en donde la combinación proporciona un efecto analgésico, estereoisómeros de los mismos; un éter o éster del mismo; o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Con respecto a ciertas realizaciones de la presente invención, el término "agonista opioide" es intercambiable con el término "analgésico opioide" e incluye un agonista o una combinación de más de un agonista opioide, y también incluye el uso de un agonista-antagonista mixto; un agonista parcial, estereoisómeros de los mismos, un éter o éster de los mismos, o una mezcla de cualquiera de los anteriores.

La presente invención descrita en esta memoria se entiende que abarca el uso de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un agonista opioide, de un agonista-antagonista opioide mixto o de un antagonista opioide. El término "sal opioide" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del opioide, del agonista-antagonista mixto opioide o del antagonista opioide. Cualquier realización de la invención que se refiere a opioides se entiende también que se refiere a la sal de opioides.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; sales de metales alcalinotérreos 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'-dibenciletildiamina y similares.

Los opioides usados según la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención también se entiende que abarca el uso de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en esta memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Se pretende también que todos los tautómeros estén incluidos en la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye los

enantiómeros y los isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereoisómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

- 5 El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen en el espejo y por lo tanto ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen en el espejo hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

- 10 Los agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becltramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

- 20 Los antagonistas opioides útiles en combinación con agonistas opioides como se ha descrito antes son, por ejemplo, naloxona, naltrexona y nalmefeno, o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

- 25 En ciertas realizaciones, el analgésico opioide se selecciona de codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, tramadol u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares. El antagonista opioide, si está presente, puede ser naloxona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares. Puede ser preferido el uso de las sales hidrocloruro tanto del analgésico opioide como del antagonista opioide.

- 30 Si en el texto que sigue se hace referencia a un agente farmacéuticamente activo, tal como hidromorfona, esto siempre incluye también la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de la base libre de este agente farmacéuticamente activo a menos que se indique específicamente que la referencia al agente farmacéuticamente activo, tal como el uso de la expresión "hidromorfona" se debe referir solamente a la base libre.

- 35 En ciertas realizaciones, el analgésico opioide es oxycodona, hidromorfona o oximorfona o una de sus sales tal como por ejemplo el hidrocloruro. La forma farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oxycodona, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocloruro de hidromorfona o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oximorfona. Si se usan otras sales, derivados o formas, se pueden usar cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre. La forma farmacéutica comprende, por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg o 160 mg de hidrocloruro de oxycodona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre. La forma farmacéutica comprende, por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30, mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg o 160 mg de hidrocloruro de oximorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre. La forma farmacéutica comprende, por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg o 64 mg de hidrocloruro de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre.

- 50 Si la forma farmacéutica, además de hidrocloruro de oxycodona comprende, por ejemplo, hidrocloruro de naloxona, este puede estar presente en cantidades de por ejemplo 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de hidrocloruro de naloxona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre.

- 55 Si la forma farmacéutica, además de hidrocloruro de hidromorfona comprende, por ejemplo, hidrocloruro de naloxona, este puede estar presente en cantidades de, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 96 mg, 128 o 256 mg de hidrocloruro de naloxona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a hidratos y solvatos de la base libre.

Si se han mencionado antes cantidades específicas de hidrocloreto de oxycodona, hidrocloreto de hidromorfona o hidrocloreto de naloxona, estas se refieren a las formas anhidras de los mismos.

En ciertas realizaciones, por ejemplo, se utiliza una combinación de oxycodona HCl y de naloxona HCl en una relación de 2:1 en peso.

- 5 En otras realizaciones, por ejemplo, se utiliza una combinación de hidromorfona HCl y de naloxona HCl en una relación de 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 o 1:4 en peso.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender un agonista opiáceo y/o un antagonista opiáceo como únicos agentes farmacéuticamente activos.

- 10 En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender hidromorfona HCl y/o naloxona HCl como únicos agentes farmacéuticamente activos.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos dos agentes farmacéuticamente activos y al menos un material de liberación prolongada que se combinan para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la relación de la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos; en donde la relación de la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1, o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos; en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opiáceo y el segundo agente farmacéuticamente activo es un antagonista opiáceo. Preferiblemente, la relación es aproximadamente 1:1 o menos, tal como 1:1,5 o 1:2. Preferiblemente, el agonista opiáceo es oxycodona HCl o hidromorfona HCl y el antagonista opiáceo es naloxona HCl. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos principios activos en las cantidades y proporciones indicadas antes. Estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se pueden obtener por los métodos descritos más adelante.

En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos dos agentes farmacéuticamente activos y al menos un material de liberación prolongada que se combinan para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos liberada *in vitro* en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. A 100 rpm a 37°C es:

- en 0,5 h: 10 a 60% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 1 h: 30 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 2 h: 35 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 3 h: 40 a 95% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 4 h: 50 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 5 h: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 6 h: 70 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 8 h: 80 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- En 12 h: 85 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Estas cantidades se refieren a cada uno de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos.

Los agentes farmacéuticamente activos son un agonista opiode, siendo preferido oxicodona HCl o hidromorfona HCl, y un antagonista opiode, siendo preferido naloxona HCl. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos principios activos en las cantidades y proporciones indicadas antes. La composición puede ser resistente al alcohol como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se pueden obtener por los métodos descritos más adelante.

5 Preferiblemente, la cantidad de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos liberada *in vitro* en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es:

- en 0.5 h: 25 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 1 h: 35 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 2 h: 45 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 3 h: 55 a 95% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 4 h: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 5 h: 70 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 6 h: 75 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 8 h: 80 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 12 h: 85 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Estas cantidades se refieren a cada uno de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos.

10 Los agentes farmacéuticamente activos son un agonista opiode, siendo preferido oxicodona HCl o hidromorfona HCl, y un antagonista opiode, siendo preferido naloxona HCl. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos principios activos en las cantidades y proporciones indicadas antes. La composición puede ser resistente al alcohol como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se pueden obtener por los métodos descritos más adelante.

15 En algunas realizaciones las formas farmacéuticas que comprenden al menos hidromorfona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable y naloxona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable se fabrican según la invención, en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable y de naloxona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable liberada *in vitro* en 500 o 900 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es:

- en 1 h: 25 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 2 h: 45 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 3 h: 55 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 4 h: 60 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 6 h: 70 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 8 h: más de 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 10 h: más de 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

20 Los agentes farmacéuticamente activos son un agonista opiode siendo preferido hidromorfona HCl y un antagonista opiode, siendo preferido naloxona HCl. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos principios activos en las cantidades indicadas antes y la relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol como se describe más adelante.

25 En realizaciones adicionales las formas farmacéuticas que comprenden al menos hidromorfona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable y naloxona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable se fabrican según la invención, en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable o de naloxona o una sal o derivado de la misma farmacéuticamente aceptable liberada *in vitro* en 500 o 900 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es:

30

- en 1 h: 30 a 50% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 2 h: 50 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 3 h: 60 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 4 h: 65 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 6 h: 75 a 95% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 8 h: más de 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
- en 10 h: más de 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Los agentes farmacéuticamente activos son un agonista opioide siendo preferido hidromorfona HCl y un antagonista opioide, siendo preferido naloxona HCl. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos principios activos en las cantidades indicadas antes y la relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol como se describe más adelante.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada según la invención comprenden una matriz de liberación prolongada, que asegura la liberación prolongada de los ingredientes activos. Además, las composiciones de liberación prolongada pueden comprender por ejemplo una fracción del agente farmacéuticamente activo en forma de liberación inmediata. Tal fase de liberación inmediata, que puede representar hasta el 30% de la cantidad total del agente farmacéuticamente activo que está presente en la composición, puede asegurar un inicio temprano de la eficacia terapéutica.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada según la invención proporcionan estabilidad en el almacenamiento, es decir, proporcionan sustancialmente la misma velocidad de liberación *in vitro* después de almacenamiento en condiciones de estrés.

El almacenamiento en condiciones de estrés en el contexto de la presente invención significa que una composición farmacéutica es sometida a un aumento de temperatura y/o de humedad relativa (RH) durante períodos prolongados de tiempo. Por ejemplo, las condiciones típicas de estrés se refieren al almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, nueve, doce, o dieciocho meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH). Otras condiciones de estrés se refieren al almacenamiento durante al menos uno, tres, cuatro, cinco, seis o doce meses a 30°C y 65% de RH, o al almacenamiento durante al menos uno, tres, cuatro, cinco o seis meses a 40°C y 75% de HR.

Tal almacenamiento en condiciones de estrés se utiliza para determinar si una composición farmacéutica tiene una vida útil suficiente durante el almacenamiento a largo plazo en condiciones como las que son comunes en los hogares de los pacientes sin efectos negativos sobre su eficacia. Tales efectos negativos pueden incluir que las velocidades de liberación *in-vitro* cambien con el tiempo de tal manera que la eficacia de la composición se vea afectada ya que se liberan diferentes cantidades de ingredientes activos después de la administración. Del mismo modo, también pueden resultar efectos negativos de la degradación de los agentes farmacéuticamente activos, que pueden o bien reducir la cantidad total de agente farmacéuticamente activo funcional o bien llevar a la formación de subproductos tóxicos.

Si se observan cambios en el perfil de liberación *in vitro* o con respecto a la cantidad del agente o agentes activos de una composición farmacéutica después de un almacenamiento en condiciones de estrés, esto puede ser indicativo de problemas de estabilidad. Si no se observan tales cambios, esto significa lo contrario, que la composición farmacéutica es estable durante el almacenamiento.

La expresión "sustancialmente la misma velocidad de liberación" se refiere a la situación en la que la velocidad de liberación *in vitro* para una composición farmacéutica que ha sido sometida a condiciones de estrés se compara con una composición de referencia. La composición de referencia es una composición farmacéutica idéntica, que, sin embargo, no ha sido sometida a condiciones de estrés. Si el perfil de liberación *in vitro* de la composición sometida a condiciones de estrés no se desvía en más de 20%, preferiblemente en no más de 15%, más preferiblemente en no más de 10% e incluso más preferiblemente en no más de 5% del perfil de liberación *in vitro* de la composición de referencia, la velocidad de liberación *in vitro* se considera que es sustancialmente la misma.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada con las propiedades anteriores se pueden obtener utilizando un método de fabricación que comprende al menos las etapas de:

- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, en donde los gránulos no comprenden un agente farmacéuticamente activo;
- b) seleccionar los gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;

c) mezclar dichos gránulos de la etapa b) con al menos dos agentes farmacéuticamente activos, en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opioide y el segundo agente farmacéuticamente activo es un antagonista opioide, y en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se proporcionan de tal manera que no están comprendidos dentro de los gránulos;

- 5 d) comprimir dichos gránulos mezclados de la etapa c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en la forma de un comprimido.

Opcionalmente, el método puede incluir la etapa de curado de los gránulos comprimidos de la etapa d).

Se debe entender que la etapa de compresión d) produce una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en la forma de un comprimido que comprende una matriz de liberación prolongada.

- 10 Los expertos en la técnica conocen los diferentes medios y métodos para la producción de gránulos según la etapa a).

En una realización, tales gránulos se pueden producir por granulación húmeda. Por lo tanto, para la producción de gránulos, la etapa a) puede comprender las siguientes etapas:

- aa) mezclar un material de liberación prolongada opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 15 ab) granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos, y
 ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir diluyentes, aglutinantes, agentes antiadherentes, lubricantes, etc.

- 20 El material de relleno (diluyentes) puede incluir, por ejemplo, lactosa, preferiblemente lactosa anhidra, glucosa o sacarosa, almidones, sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles como hidrogenofosfato de calcio, fosfato de dicalcio o de tricalcio.

Los lubricantes pueden incluir sílice altamente dispersada, talco, óxido de magnesio y estearato de magnesio o estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, grasas como el aceite de ricino hidratado y dibehenato de glicerilo.

- 25 Los aglutinantes pueden incluir hiproxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona (povidona), éster vinílico de ácido acético (copovidona) y carboximetilcelulosa de sodio.

Los agentes antiadherentes pueden incluir monoestearato de glicerol.

La granulación en húmedo se puede realizar utilizando un bombo de granulación rotatorio o un dispositivo de granulación en lecho fluido.

- 30 Alternativamente y/o adicionalmente los gránulos según la etapa a) se pueden producir comprendiendo las etapas de:

- aa) mezclar un material de liberación prolongada opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 ab) opcionalmente granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos,
 ac) extruir dicha mezcla de la etapa aa) o dicha masa de ac) para obtener gránulos,
 ad) secar dichos gránulos de la etapa ac).

- 35 El material farmacéuticamente aceptable puede ser otra vez diluyentes, aglutinantes, agentes antiadherentes, lubricantes, etc. Adicionalmente, el material farmacéuticamente aceptable puede ser un agente de esferonización si los gránulos extruidos van a ser esferonizados después. Tal agente de esferonización puede ser celulosa microcristalina.

- 40 Existe diferente tecnología de extrusión para obtener gránulos extruidos. Por ejemplo, se puede utilizar un extrusor de alimentación por gravedad, ram, de un solo tornillo o de doble tornillo. Para los extrusores de doble tornillo, se pueden usar tornillos de contra-rotación o de co-rotación con o sin medios de paleta.

El material de liberación prolongada puede ser cualquier material que se sabe que es capaz de impartir propiedades de liberación prolongada sobre el agente activo cuando se formula en una matriz de liberación prolongada.

- 45 Tales materiales pueden ser materiales hidrófilos y/o hidrófobos tales como gomas, éteres de celulosa, polímeros acrílicos, materiales derivados de proteínas, etc.

- Los materiales de liberación prolongada pueden incluir también ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, polietilenglicoles, aceites tales como aceites minerales o vegetales, y ceras. Los ácidos grasos y los alcoholes grasos preferibles son aquellos con una cadena de C₁₀ a C₃₀, preferiblemente con una cadena de C₁₂ a C₂₄ y más preferiblemente con una cadena de C₁₄ a C₂₀ o una cadena de C₁₆ a C₂₀. Pueden ser preferidos materiales tales como alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol mirístico y polialquilenglicoles. Las ceras se pueden seleccionar de ceras naturales y sintéticas, tales como cera de abejas, cera de carnauba. Los aceites pueden ser aceites minerales o vegetales, y pueden incluir por ejemplo aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado.
- Los materiales de la matriz de liberación prolongada, que pueden ser considerados en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar también de éteres de celulosa.
- El término "éteres de celulosa" comprende polímeros derivados de celulosa derivatizados con al menos grupos alquilo y/o hidroxialquilo, que pueden ser hidrófilos o hidrófobos.
- Por ejemplo, el material de la matriz de liberación prolongada puede ser una hidroxialquilcelulosa hidrófila tal como una hidroxialquil (C1-C6)-celulosa tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y en particular preferiblemente hidroxietilcelulosa.
- Los ejemplos de éteres de celulosa hidrófobos incluyen, por ejemplo, etilcelulosa, etc. El uso de etilcelulosa puede ser preferido.
- Un material particularmente adecuado para formulaciones de matriz de liberación prolongada según la presente invención se puede seleccionar del grupo de resinas acrílicas. Tales resinas acrílicas pueden estar hechas de (co)polímeros de ácido (met)acrílico.
- Hay diferentes tipos de (co)polímeros de ácido (met)acrílico disponibles que se pueden caracterizar según la naturaleza de sus residuos, tales como (co)polímeros de ácido (met)acrílico neutros, (co)polímeros de ácido (met)acrílico con residuos aniónicos o copolímeros de éster de ácido (met)acrílico con restos catiónicos.
- Los (co)polímeros de ácido (met)acrílico neutros incluyen polímeros que tienen 95 a 100% en peso de monómeros polimerizados que tienen residuos neutros. Los monómeros con residuos neutros pueden ser ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido acrílico o metacrílico tales como metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Por ejemplo, los (co)polímeros de ácido (met)acrílico neutros pueden comprender 20 a 40% en peso de acrilato de etilo y 60 a 80% en peso de metacrilato de metilo. Tales polímeros están, por ejemplo, disponibles bajo el nombre comercial Eudragit[®] NE que es un copolímero con 30% en peso de acrilato de etilo y 70% en peso de metacrilato de metilo. Este polímero se proporciona generalmente en la forma de una dispersión acuosa al 30% o 40% (Eudragit[®] NE 30 D, Eudragit[®] NE 40 D o Eudragit[®] NM 30 D).
- Los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con restos aniónicos funcionales pueden ser (co)polímeros de ácido (met)acrílico que tienen 25 a 95% en peso de ésteres de alquilo C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico radicalmente polimerizados y 5 a 75% en peso de monómeros de metacrilato con un grupo aniónico en el resto alquilo. Los ésteres de alquilo C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico son de nuevo metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Un monómero de (met)acrilato con un grupo aniónico en el resto alquilo puede ser por ejemplo ácido acrílico y preferiblemente ácido metacrílico. Tales copolímeros de ácido metacrílico con un grupo funcional aniónico pueden comprender, por ejemplo, 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y 60 a 40% en peso de metacrilato de metilo o 60 a 40% en peso de acrilato de etilo. Estos tipos de polímeros están disponibles como Eudragit[®] L100 / Eudragit[®] L 12,5 o Eudragit[®] L 100-55 / Eudragit[®] L 30 D-55, respectivamente.
- Por ejemplo, Eudragit[®] L 100 es un copolímero de 50% en peso de metacrilato de metilo y 50% en peso de ácido metacrílico. También se proporciona como una solución al 12,5% (Eudragit[®] L 12,5). Eudragit[®] L 100-55 es un copolímero de 50% en peso de acrilato de etilo y 50% en peso de ácido metacrílico. También se proporciona como una dispersión al 30% (Eudragit[®] L 30 D-55).
- Los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con un grupo funcional aniónico pueden comprender también de 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y de 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo. Estos tipos de polímeros están normalmente disponibles bajo el nombre comercial Eudragit[®] S. También se proporciona como una solución al 12,5% (Eudragit[®] S 12,5). Otro tipo de copolímeros de ácido metacrílico con un grupo funcional aniónico está disponible bajo el nombre comercial Eudragit[®] FS que típicamente comprende 10 a 30% en peso de metacrilato de metilo, 50 a 70% en peso de acrilato de metilo y 5 a 15% en peso de ácido metacrílico. Por lo tanto, Eudragit[®] FS puede ser un polímero de 25% en peso de metacrilato de metilo, 65% en peso de acrilato de metilo y 10% en peso de ácido metacrílico. Por lo general se proporciona como dispersión al 30% (Eudragit[®] FS 30 D).
- Los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con grupos catiónicos funcionales pueden ser copolímeros de ácido metacrílico con grupos amino terciarios. Tales polímeros pueden comprender 30% a 80% en peso de ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácido acrílico o ácido metacrílico radicalmente polimerizados y 70 a 20% en peso de monómeros de metacrilato con un grupo amino terciario en el resto alquilo.

Los monómeros adecuados con un grupo amino terciario funcional están descritos, por ejemplo, en el documento US 4.705.695, columna 3, línea 64 a columna 4, línea 13. Ellos incluyen, por ejemplo, acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dimetilamino-2,2-dimetilpropilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de dietilamino-2,2-dimetilpropilo. Es particularmente adecuado el metacrilato de dimetilaminoetilo. La cantidad de monómeros con un grupo amino terciario en el copolímero puede variar entre 20 a 70%, entre 40 a 60%. La cantidad de ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico puede estar dentro de 70 a 30% en peso. Los ésteres de alcohol C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico incluyen metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Un (co)polímero de ácido (met)acrílico común con un grupo amino terciario puede comprender 20 a 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 a 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 a 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo. Por ejemplo, el Eudragit[®] E 100 comercialmente disponible comprende 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo. Otro polímero común Eudragit[®] E PO comercialmente disponible comprende copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo en una relación de 25:25:50.

Otro tipo de (co)polímeros de ácido (met)acrílico con grupos funcionales catiónicos son los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con un grupo amino cuaternario. Este tipo de (co)polímeros de ácido (met)acrílico comprende típicamente 50 a 70% de metacrilato de metilo radicalmente polimerizado, 20 a 40% en peso de acrilato de etilo y 12 a 2% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. Tales polímeros están, por ejemplo, disponibles bajo los nombres comerciales Eudragit[®] RS o Eudragit[®] RL.

Por ejemplo, Eudragit[®] RS comprende unidades radicalmente polimerizadas de 65% en peso de metacrilato de metilo, 30% en peso de acrilato de etilo y 5% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo. Eudragit[®] RL comprende unidades radicalmente polimerizadas de 60% en peso de metacrilato de metilo, 30% en peso de acrilato de etilo y 10% en peso de cloruro de metacrilato de 2-trimetilamonioetilo.

Los materiales de matriz de liberación prolongada que son particularmente adecuados para la presente invención son por ejemplo los (co)polímeros de ácido (met)acrílico neutros o los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con grupos funcionales aniónicos. Se pueden utilizar, por ejemplo, mezclas de estos tipos de polímeros.

Por ejemplo, se puede usar Eudragit[®] NE como un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro y Eudragit[®] RSPO como un (co)polímero de ácido (met)acrílico con un grupo funcional aniónico. Se puede utilizar también una mezcla de estos tipos de polímeros.

Sin embargo, también se puede utilizar una mezcla de (co)polímeros de ácido (met)acrílico y otros materiales de matriz de liberación prolongada, tales como éteres de celulosa. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro y un éter de celulosa hidrófobo. Un ejemplo particularmente adecuado es la combinación de un Eudragit[®] NE, junto con etilcelulosa. Otro material de liberación prolongada, que se puede utilizar para la presente invención pueden ser polímeros tales como óxido de polietileno.

En cuanto a los óxidos de polietileno, en particular se pueden utilizar los óxidos de polietileno con un peso molecular en el intervalo de 1×10^5 - 5×10^5 .

La cantidad de material de liberación prolongada en la formulación de liberación prolongada puede estar entre aproximadamente 30 a 90% en peso, entre aproximadamente 25 a 85% en peso, entre aproximadamente 30 a 80% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso o aproximadamente 75% en peso basado en el peso de la formulación. La cantidad de material de liberación prolongada que se incorpora a los gránulos puede ser un modo de ajustar las propiedades de liberación prolongada. Por ejemplo, si se aumenta la cantidad de material de liberación prolongada, la liberación puede ser prolongada adicionalmente.

Además, la liberación puede ser afectada seleccionando el tamaño medio del agente o agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, la molienda del al menos un segundo agente farmacéuticamente activo para dar un tamaño en el intervalo de los gránulos cargados de agente se puede aplicar a ambos ingredientes activos que tienen perfiles de disolución comparables.

Como se ha mencionado antes, los gránulos, que pueden ser producidos por granulación húmeda, se pueden secar. Los gránulos secos se pueden mezclar también con el al menos un agente farmacéuticamente activo.

Típicamente, el secado tiene lugar a una humedad en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5,0% y a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 min a aproximadamente 1 hora.

Los gránulos se pueden tamizar entonces opcionalmente para seleccionar gránulos de tamaño sustancialmente uniforme. La selección de gránulos de tamaño sustancialmente uniforme y la compresión de los mismos con al menos un agente farmacéuticamente activo puede mejorar las propiedades de liberación prolongada de la

- composición farmacéutica de liberación prolongada final puesto que se asume que el principio activo y los gránulos están entonces más uniformemente distribuidos lo que puede evitar irregularidades en el perfil de liberación. Los gránulos para los que al menos aproximadamente 70%, preferiblemente al menos aproximadamente 80%, más preferiblemente al menos aproximadamente 90% son de aproximadamente el mismo tamaño medio serán considerados típicamente como de tamaño sustancialmente uniforme.
- 5
- Preferiblemente, los gránulos se seleccionan de un tamaño medio en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 2 mm, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 1,4 mm. La selección se puede llevar a cabo utilizando un tamiz con un tamaño de malla apropiado.
- 10
- En algunas realizaciones los gránulos pueden ser molidos antes de ser seleccionados por su tamaño. La molienda puede tanto aumentar el rendimiento de la etapa de selección como mejorar la aptitud de los gránulos para la siguiente etapa de compresión. Para la molienda se puede usar por ejemplo un molino de martillos rotatorio o un molino cónico accionado de arriba abajo.
- Los gránulos se mezclan entonces con al menos dos agentes farmacéuticamente activos según la reivindicación 1, mezclando los gránulos y el agente o agentes activos en un equipo adecuado tal como un mezclador giratorio o mezclador de convección.
- 15
- Antes de la mezcla, los agentes farmacéuticamente activos también se pueden moler y, opcionalmente, se pueden seleccionar para proporcionar un tamaño medio sustancialmente uniforme. Los agentes activos para los que al menos aproximadamente 70%, preferiblemente al menos aproximadamente 80% y más preferiblemente al menos aproximadamente 90% son de aproximadamente el mismo tamaño serán considerados típicamente como que tienen un tamaño sustancialmente uniforme.
- 20
- Preferiblemente, los agentes activos serán molidos y opcionalmente serán tamizados para que sean de un tamaño medio comparable o menor que los gránulos.
- Puede ser ventajoso si los agentes activos son más pequeños que los gránulos. Por ejemplo, para el hidrocloreto de hidromorfona y el hidrocloreto de naloxona al menos aproximadamente 80% y preferiblemente al menos aproximadamente 90% son más pequeños que 200 μm , mientras que para los gránulos de hidrocloreto de hidromorfona cargados al menos aproximadamente 80% y preferiblemente al menos aproximadamente 90% son más pequeños que aproximadamente 500 μm .
- 25
- Los, al menos, dos o más agentes farmacéuticamente activos pueden ser proporcionados por lo tanto en forma sustancialmente pura y simplemente pueden ser mezclados con los gránulos sin activos. Además, la compresión puede tener lugar directamente después de la mezcla sin etapas intermedias adicionales. Forma sustancialmente pura significa que los ingredientes activos están, por ejemplo, en forma cristalina y/o amorfa, pero no se combinan ni se incrustan, por ejemplo, con otros excipientes típicos farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, materiales de liberación prolongada, diluyentes, lubricantes, etc. Así, los agentes farmacéuticamente activos no pueden ser procesados adicionalmente antes de combinarlos con los gránulos sin principio activo, por ejemplo, no se pueden aplicar junto con un material de recubrimiento de liberación prolongada sobre los gránulos sin principio activo o, por ejemplo, no pueden estar comprendidos dentro de los gránulos que comprenden excipientes adicionales, que serán comprimidos después con los gránulos sin activos. De hecho, después de la compresión de los gránulos sin principio activo, por ejemplo, con agentes activos sustancialmente puros se obtiene una formulación que tiene propiedades de liberación prolongada. Si las propiedades de liberación prolongada son suficientes, esta formulación se puede usar directamente o se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, con un recubrimiento cosmético. La formulación puede ser utilizable como una formulación monolítica tal como un comprimido. Dependiendo del tamaño de los gránulos comprimidos, se puede utilizar la formulación en forma multiparticulada. Además, los gránulos comprimidos pueden ser molidos en algunos casos y después ser utilizados en forma multiparticulada.
- 30
- 35
- 40
- 45
- Para comprimir los agentes farmacéuticamente activos con los gránulos, se puede utilizar un equipo de fabricación de comprimidos típico tal como una máquina de comprimir rotatoria Kilian RLE 15A.
- Una ventaja de la presente invención es que se pueden producir gránulos hechos de un material de liberación prolongada, que no comprendan ningún agente farmacéuticamente activo. Estos gránulos se pueden mezclar con al menos un agente farmacéuticamente activo de elección para obtener una formulación de liberación prolongada.
- 50
- Como se asume que después de la compresión se forma una matriz de liberación prolongada, se evitan algunas de las desventajas del recubrimiento de liberación prolongada. Por ejemplo, se puede evitar de esta manera la descarga abrupta de la dosis como consecuencia de la ruptura de un recubrimiento de liberación prolongada o el uso de alcohol cuando se administra una forma farmacéutica.
- El uso de gránulos sin principios activos para mezclar con agentes farmacéuticamente activos sustancialmente puros, que se comprimen después, para proporcionar la liberación prolongada puede ser también de particular ventaja con respecto a ciertas clases y grupos de agentes farmacéuticamente activos.
- 55

Por ejemplo, los sistemas de matriz de liberación prolongada que hacen uso de polímeros acrílicos, éteres de celulosa hidrófobos o hidrófilos tales como etilcelulosa o hidroxietilcelulosa, o alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites, ceras, o combinaciones de los mismos, han sido utilizados satisfactoriamente para producir formulaciones de liberación prolongada de los agonistas opioides, así como de las combinaciones de agonista opioide y antagonista opioide. Por lo tanto, sería deseable tener disponible una herramienta de formulación básica tal como los gránulos sin activos de la presente invención que se pueda utilizar para proporcionar una liberación prolongada como tal para diferentes agonistas opioides, antagonistas opioides y combinaciones. El ajuste fino de las propiedades de liberación prolongada se puede conseguir entonces, por ejemplo, añadiendo ciertos excipientes cuando se comprimen los gránulos o modificando adicionalmente los gránulos comprimidos, por ejemplo, con un recubrimiento de liberación prolongada. Los gránulos libres de activos de la presente invención, particularmente cuando hacen uso de los materiales de liberación prolongada mencionados antes, parecen ser particularmente útiles para las combinaciones de agonistas y antagonistas opioides, ya que permiten la incorporación de estos principios activos simplemente comprimiendo los gránulos sin activos con los activos sustancialmente puros. En algunas realizaciones esta estrategia sencilla proporciona formulaciones de liberación prolongada de una combinación de agonista y antagonista opioide, que libera ambos agentes activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación, lo que puede ser una propiedad deseada en algunos casos. Se ha observado que, por ejemplo, en este contexto la molienda de los gránulos y/o de los agentes activos puede ser ventajosa.

El comportamiento de liberación *in vitro* del agente o agentes activos puede ser influenciado por la elección y/o la cantidad del material de matriz de liberación prolongada. Además, la liberación se puede modificar mediante el uso de modificadores de liberación cuando se preparan los gránulos o se comprimen el activo o activos y los gránulos.

Tales modificadores de liberación se pueden usar para ajustar la liberación que de otra manera se obtendría comprimiendo los gránulos con el agente o agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo, para acelerar la liberación o para retrasarla aún más. Tales modificadores de liberación pueden ser sustancias hidrófilas tales como polietilenglicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares o sustancias hidrófobas tales como aceites, ceras y similares. Se pueden usar también alcoholes grasos tales como alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol miristílico y similares o ácidos grasos tales como ácido esteárico. Otros modificadores de liberación pueden incluir los (co)polímeros del ácido (met)acrílico mencionados anteriormente tales como polímeros del tipo Eudragit® RLPO.

Los modificadores de liberación, tales como polímeros del tipo Eudragit® RLPO o hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular pueden ser preferidos.

Cuando se comprimen los gránulos y las sustancias activas, se pueden incluir además excipientes típicos para la fabricación de comprimidos tal como se utilizan comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar lubricantes, agentes antiadherentes, aglutinantes y similares. Los ejemplos típicos de excipientes para comprimidos utilizados en esta etapa del método son monoestearato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, talco o estearato de magnesio.

Como se ha mencionado antes, las formas farmacéuticas de liberación prolongada según la invención pueden ser sometidas adicionalmente a una etapa de curado.

El término "curado" se refiere a un tratamiento térmico bajo un aumento de la temperatura o de la humedad o de ambas durante un período prolongado de tiempo. Típicamente, el curado tiene lugar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 95°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 20 min a aproximadamente 3 horas. El curado puede tener lugar en un horno de convección. Típicamente, las condiciones de curado pueden por lo tanto ser un tratamiento a aproximadamente 60°C, a aproximadamente 80°C o a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 1 hora a humedad ambiente.

El curado puede afectar positivamente a diversas propiedades de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada según la invención. Por ejemplo, el curado puede mejorar la estabilidad en almacenamiento de las composiciones. La estabilidad durante el almacenamiento se puede evaluar comparando las velocidades de liberación *in vitro* de las composiciones farmacéuticas inmediatamente después de la fabricación y después de un almacenamiento prolongado en condiciones de almacenamiento con estrés. Si el perfil de liberación *in vitro* sigue siendo sustancialmente el mismo, es decir, si la velocidad de liberación *in vitro* después de un almacenamiento prolongado no se desvía en más de un 20%, preferiblemente en no más de un 15% o incluso más preferiblemente en no más de un 10%, de la velocidad de liberación *in vitro* inmediatamente después de la fabricación, se considera que las composiciones son estables durante el almacenamiento. Las condiciones de estrés en el almacenamiento son almacenamiento con aumento de la temperatura y de la humedad tal como 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante 1, 3 y/o 6 meses.

Además, las composiciones pueden ser más duras como consecuencia del curado. Esto puede mejorar la estabilidad física, por ejemplo, la integridad de la formulación y puede mejorar las características de liberación prolongada ya que la liberación está menos influenciada, por ejemplo, por el agrietamiento de la formulación durante el proceso de liberación. La dureza también puede ser un aspecto importante ya que, por ejemplo, el abuso de las formas farmacéuticas que comprenden, por ejemplo, opioides será más difícil, porque es más difícil triturar la

formulación y afectar de este modo negativamente a las propiedades de liberación prolongada. La dureza se determina habitualmente utilizando un medidor de la dureza de comprimidos Holland C50.

La invención se ilustra ahora con respecto a ejemplos específicos.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Se fabricaron gránulos de la composición que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Gránulos	F894/26
Ingrediente	Cantidad (mg)
Eudragit RSPO	47,3
Eudragit NE40D *	35,0
Agua purificada**	15,0
Monoestearato de glicerol 40-55%	4,50
Hipromelosa 5,2 mPas	0,23
Talco	6,0
Total***	93,0
* La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizados	
** Se eliminó el agua de los gránulos por secado	
*** La cantidad se refiere al peso de los gránulos sin agua	

10 Para obtener los gránulos, se preparó la dispersión de granulación como sigue y se añadió sobre el sustrato. Inicialmente, se mezcló hipromelosa 5,2 mPas con agua purificada hasta que estuvo completamente disuelta utilizando un mezclador de alto cizallamiento Silverson. Después, mientras se calentaba a 60°C y manteniendo el
 15 mezclado, se añadió monoestearato de glicerol 40-55%. Cuando la mezcla alcanzó 60°C, se interrumpió el calentamiento y se enfrió la mezcla a <54°C continuando con el mezclado. Se añadió talco a la dispersión de Eudragit NE 40 D mientras se agitaba con un agitador de paleta Heidolph hasta que estuvo completamente dispersado. Entonces se añadió la dispersión de monoestearato de hipromelosa/glicerol a la dispersión de Eudragit NE 40 D / talco con agitación de paleta hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se mantuvo la agitación.

Se puso Eudragit RSPO en un granulador de lecho fluido Aeromatic Fielder S2 y se añadió la dispersión de granulación.

Las condiciones para la granulación en lecho fluido fueron como sigue:

Aparato:	Granulador de lecho fluido Aeromatic-Fielder S2
Diámetro de la boquilla:	1,8 mm
Presión de pulverización:	cámara de filtro
Velocidad del aire (m/s):	4-6
Temperatura de entrada del aire (°C):	30-40
Velocidad de pulverización (g/min):	30-60
Tiempo de pulverización (min):	120
Temperatura del producto (°C):	24-26

20 Se secaron entonces los gránulos en el granulador de lecho fluido a <28°C durante 20-30 minutos hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2% p/p. Posteriormente, se molieron los gránulos utilizando un Quadro Cornil 197S. El lote de gránulos molidos fue etiquetado como F894/41.

Ejemplo 2

Los gránulos del Ejemplo 1 se comprimieron en comprimidos. Se produjeron comprimidos de diferentes composiciones según la Tabla 2.

Tabla 2

Comprimido	F897/06	F897/12	F897/20
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Gránulos F894/26	93,0	93,0	93,0
Hidromorfona HCl	2,0	2,0	2,0
Naloxona HCl *	4,0	4,0	4,0
Eudragit RLPO	---	8,0	---
Hipromelosa 5,2 cps	---	---	8,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Total	100	108	108

5 Para obtener los comprimidos, se mezclaron los gránulos del Ejemplo 1 con hidromorfona HCl y naloxona HCl, un modificador de la liberación (Eudragit RSPO o hipromelosa 5,2 cps) y estearato de magnesio, utilizando un mezclador cónico Apex. Se obtuvieron los comprimidos comprimiendo la mezcla utilizando una máquina de comprimir rotatoria Kilian a una velocidad de compresión de hasta 50.000 comprimidos/hora.

10 El lote de comprimidos F897/06 se curó en un horno de convección a 60°C durante 1 h. El lote de comprimidos curado fue etiquetado como F897/18.

El lote de comprimidos F897/12 se curó en un horno de convección a 60°C durante 1 h. El lote de comprimidos curado fue etiquetado como F897/19.

El lote de comprimidos F897/20 se curó en un horno de convección a 60°C durante 1 h. El lote de comprimidos curado fue etiquetado como F897/32.

15 Los comprimidos se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm en medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) (HCl 0,1 N con pH 1,2). Se retiran alícuotas del medio de disolución en los puntos de tiempo respectivos y se analizan por HPLC a 220 nm.

20 Los resultados de la velocidad de liberación se indican como porcentaje (basado en el contenido teórico del principio activo ensayado) en la Tabla 3.

Tabla 3

Comprimidos	F897/18		F897/19		F897/32	
Principio activo ensayado	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 h	44	39	48	43	33	31
1 h	55	50	64	58	42	39
2 h	67	63	79	73	54	51
3 h	75	71	87	81	64	63
4 h	81	77	93	87	70	67
5 h	86	82	97	91	75	72
6 h	89	86	100	94	80	76
7 h	91	89	102	96	83	80
8 h	92	90	103	97	86	83
9 h	93	91	104	98	88	85
10 h	93	91	103	98	89	86

ES 2 642 788 T3

Comprimidos	F897/18		F897/19		F897/32	
Principio activo ensayado	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
11 h	93	91	104	99	90	88
12 h	92	90	104	99	91	87

Hm = hidromorfona HCl, Nal = naloxona HCl. Los valores son la media de 3 medidas (F897/18 y F897/19) y de 6 medidas (F897/32).

Los comprimidos F891/19 se evaluaron adicionalmente con respecto a su resistencia al alcohol. Para este fin se determinaron las velocidades de liberación *in vitro* utilizando el método de paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm en medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) (HCl 0,1 N con pH 1,2) con 40% de EtOH. Se retiran alícuotas del medio de disolución en los puntos de tiempo respectivos y se analizan por HPLC a 220 nm.

- 5 Los resultados de la velocidad de liberación se indican como porcentaje (basado en el contenido teórico del principio activo ensayado) en la Tabla 4. Las velocidades de liberación *in vitro* para el medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) (0,1 N HCl con pH 1,2) sin el 40% de EtOH son los de la tabla 3.

Tabla 4

Comprimidos	F897/19		F897/19	
Medio de disolución	HCl 0,1 N con 40% de EtOH		HCl 0,1 N pH 1,2	
Principio activo ensayado	Hm	Nal	Hm	Nal
0,25 h	16	14	n.d.	n.d.
0,5 h	22	19	48	43
1 h	29	27	64	58
1,5 h	36	33	n.t.	n.t.
2 h	41	38	79	73
3 h	n.t.	n.t.	87	81
4 h	n.t.	n.t.	93	87
5 h	n.t.	n.t.	97	91
6 h	n.t.	n.t.	100	94
7 h	n.t.	n.t.	102	96
8 h	n.t.	n.t.	103	97
9 h	n.t.	n.t.	104	98
10 h	n.t.	n.t.	103	98
11 h	n.t.	n.t.	104	99
12 h	n.t.	n.t.	104	99

Hm = hidromorfona HCl, Nal = naloxona HCl, n.t.= no ensayado, HCl 0,1 N con 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 con 40% de etanol, HCl 0,1 N sin 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 sin 40% de etanol; n.d. = no determinado. Los valores son la media de 3 medidas (0,1 N HCl, pH 1,2)) y de 6 medidas (con 40% de EtOH)

Ejemplo 3

- 10 Se fabricaron gránulos de la composición que se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Gránulos	F903/20
Ingrediente	Cantidad (mg)
Etilcelulosa N10	32,0
Lactosa monohidrato	29,7

Gránulos	F903/20
Ingrediente	Cantidad (mg)
Eudragit NE40D *	23,0
Agua purificada**	11,5
Monoestearato de glicerol 40-55%	2,3
Hipromelosa 5,2 mPas	0,23
Talco	5,75
Total***	93,0
* La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada	
** Se eliminó el agua de los gránulos por secado	
*** La cantidad se refiere al peso de los gránulos sin agua	

5 Para obtener los gránulos, se preparó la dispersión de granulación como sigue y se añadió sobre el sustrato. Inicialmente, se mezcló hipromelosa 5,2 mPas con agua purificada hasta que estuvo completamente disuelta utilizando un mezclador de alto cizallamiento Silverson. Después, mientras se calentaba a 60°C y se mantenía el mezclado, se añadió monoestearato de glicerol 40-55%. Cuando la mezcla alcanzó 60°C, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se enfrió a <54°C continuándose el mezclado. Se añadió talco a la dispersión de Eudragit NE 40 D mientras se agitaba con un agitador de paleta Heidolph hasta que estuvo completamente dispersado. Después se añadió la dispersión de monoestearato de hipromelosa/glicerol a la dispersión de Eudragit NE40 D /talco con agitación de paleta hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se mantuvo la agitación.

10 Se pusieron la etilcelulosa y la lactosa monohidrato en un granulador de lecho fluido Aeromatic Fielder S2 y se añadió la dispersión de granulación.

Las condiciones para la granulación en lecho fluido fueron como sigue:

Aparato:	Granulador de lecho fluido Aeromatic-Fielder S2
Diámetro de la boquilla:	1,8 mm
Presión de pulverización:	cámara de filtro
Velocidad del aire (m/s):	4-6
Temperatura de entrada del aire (°C):	27-32
Velocidad de pulverización (g/min):	25-30
Tiempo de pulverización (min):	100
Temperatura del producto (°C):	21-23

Se secaron entonces los gránulos en el granulador de lecho fluido a <28°C durante 20-30 minutos hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2% p/p. Posteriormente, se molieron los gránulos utilizando un Quadro Cornil 197S. El lote de gránulos molidos fue etiquetado como F903/18.

15 Ejemplo 4

Los gránulos del Ejemplo 3 se comprimieron en comprimidos. Los comprimidos de diferentes composiciones se produjeron según la Tabla 6.

Tabla 6

Comprimido	F904/06	F904/12	F904/18
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Gránulos F903/20	93,0	108,0	88,0
Hidromorfona HCl	2,0	2,0	2,0
Naloxona HCl *	4,0	4,0	4,0
Eudragit RLPO	---	---	5,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Total	100	115	100

5 Para obtener los comprimidos, se mezclaron los gránulos del Ejemplo 3 con hidromorfona HCl y naloxona HCl, un modificador de la liberación (Eudragit RSPO) y estearato de magnesio utilizando un mezclador cónico Apex. Se obtuvieron los comprimidos comprimiendo la mezcla utilizando una máquina de comprimir rotatoria Kilian a una velocidad de compresión de hasta 50.000 comprimidos/hora.

El lote de comprimidos F904/06 se curó a 60°C durante 1 h. Los comprimidos curados se etiquetaron como F904/30.

El lote de comprimidos F904/12 se curó a 60°C durante 1 h. Los comprimidos curados se etiquetaron como F904/31.

El lote de comprimidos F904/18 se curó a 60°C durante 1 h. Los comprimidos curados se etiquetaron como F904/32.

10 Los comprimidos se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm en medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) (HCl 0,1 N con pH 1,2). Se retiran alícuotas del medio de disolución en los puntos de tiempo respectivos y se analizan por HPLC a 220 nm.

Los resultados de la velocidad de liberación se indican como porcentaje (basado en el contenido teórico del principio activo ensayado) en la Tabla 7.

15

Tabla 7

Comprimido	F904/30		F904/31		F904/32	
	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 h	30	26	25	23	n.d.	n.d.
1 h	45	41	41	38	49	45
2 h	58	55	53	51	63	59
3 h	68	64	61	60	73	69
4 h	75	72	68	67	82	78
5 h	81	78	74	74	90	85
6 h	87	83	79	79	96	91
7 h	90	86	83	83	100	95
8 h	92	89	85	84	103	98
9 h	94	90	88	88	104	100
10 h	95	91	90	90	106	101
11 h	95	92	91	90	107	102
12 h	97	92	91	91	107	102

Hm = hidromorfona HCl, Nal = naloxona HCl, n.d. = no determinado, los valores son la media de 6 medidas

Ejemplo 5

Se fabricaron gránulos de la composición que se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Gránulos	F968/70
Ingrediente	Cantidad (mg)
Lactosa anhidra	10,0
Eudragit NE40D *	40,0
Agua purificada**	20,0
Monoestearato de glicerol 40-55%	6,00
Etilcelulosa N10	27,04
Alcohol estearílico	7,00
Hipromelosa 5,2 mPas	0,30
Dibehenato de glicerol (Compritol 888 ATO)	3,00
Talco	6,66
Total***	100,00
* La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada	
** Se eliminó el agua de los gránulos por secado	
*** La cantidad se refiere al peso de los gránulos sin agua	

Se produjeron gránulos de placebo por granulación en lecho fluido similar a como se ha descrito en el Ejemplo 1.

- 5 Se secaron después los gránulos en el granulador de lecho fluido a <28°C durante 20-30 minutos hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2% p/p. Posteriormente, los gránulos se molieron a través de un tamiz de 0,5 mm en un molino Retsch. El lote de gránulos molidos fue etiquetado como F968/70.

Ejemplo 6 (referencia)

Los gránulos del ejemplo 5 se comprimieron en comprimidos. Los comprimidos se produjeron según la Tabla 9.

Tabla 9

Comprimido	F971/51
Ingrediente	Cantidad (mg)
Gránulos F968/70	89,0
Oxicodona HCl	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100

- 10 Para obtener los comprimidos, se mezclaron los gránulos del Ejemplo 5 con oxicodona HCl y estearato de magnesio utilizando un mezclador cónico Apex. Se obtuvieron los comprimidos comprimiendo la mezcla utilizando una máquina de comprimir rotatoria Kilian a una velocidad de compresión de hasta 50.000 comprimidos/hora.

El lote de comprimidos F971/51 se curó en un horno de convección a 50°C durante 24 h. El lote de comprimidos curado fue etiquetado como F971/67.

- 15 Los comprimidos F971/67 se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm en medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) (HCl 0,1 N con pH 1,2). Se retiran alícuotas del medio de disolución en los puntos de tiempo respectivos y se analizan por HPLC a 220 nm.

- 20 Los resultados de la velocidad de liberación se indican como porcentaje (basado en el contenido teórico del principio activo ensayado) en la Tabla 10.

Tabla 10

Comprimidos	F971/67
Principio activo ensayado	Oxy
1 h	32,3
2 h	45,2
3 h	55,6
4 h	63,9
5 h	70,3
6 h	76,0
7 h	80,1
8 h	83,2
9 h	85,8
10 h	88,0
11 h	88,9
12 h	89,8
Oxy = hidrocloreuro de oxycodona, los valores representan la media de tres medidas	

Ejemplo 7

Se fabricaron gránulos de la composición que se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11

Gránulos	F961/38
Ingrediente	Cantidad (mg)
Lactosa anhidra	20,0
Eudragit NE40D *	20,0
Agua purificada**	10,0
Monoestearato de glicerol 40-55%	3,00
Alcohol estearílico	7,00
Hipromelosa 5,2 mPas	0,15
Dibehenato de glicerol (Compritol 888 ATO)	3,00
Kollidon SR	43,50
Talco	3,33
Total***	100,00
* La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada	
** Se eliminó el agua de los gránulos por secado	
*** La cantidad se refiere al peso de los gránulos sin agua	

Se produjeron gránulos de placebo por granulación en lecho fluido similar a como se ha descrito en el Ejemplo 1.

- 5 Se secaron después los gránulos en el granulador de lecho fluido a <28°C durante 20-30 minutos hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2% p/p. Posteriormente, los gránulos se molieron a través de un tamiz de 0,5 mm en un molino Retsch. El lote de gránulos molidos fue etiquetado como F961/38.

Ejemplo 8

Los gránulos del Ejemplo 7 se comprimieron en comprimidos. Los comprimidos se produjeron según la Tabla 12.

Tabla 12

Comprimido	F961/47
Ingrediente	Cantidad (mg)
Gránulos F961/38	100,0
Hidromorfona HCl	4,0
Naloxona HCl *	8,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	113

Para obtener los comprimidos, se mezclaron los gránulos del Ejemplo 7 con hidromorfona HCl, naloxona HCl y estearato de magnesio utilizando un mezclador cónico Apex.

Algunas realizaciones de la invención se refieren a:

- 5 1. Método de fabricación de una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos las etapas de:
 - a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, en donde los gránulos no comprenden un agente farmacéuticamente activo;
 - b) opcionalmente seleccionar los gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
 - c) mezclar dichos gránulos de la etapa a) o de la etapa b) con al menos un agente farmacéuticamente activo;
 - 10 d) comprimir dichos gránulos de la etapa c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en la forma de un comprimido.
2. Método según la realización 1, que comprende además la etapa de:
 - e) curar dichos gránulos comprimidos de la etapa d).
- 15 3. Método según cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en donde los gránulos de la etapa a) se muelen antes de la etapa b).
4. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde los gránulos de un tamaño en el intervalo de aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 2,0 mm se seleccionan en la etapa b).
5. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:
 - 20 aa) mezclar un material de matriz de liberación prolongada opcionalmente con un material de relleno, un aglutinante, un agente antiadherente y/o un lubricante;
 - ab) granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos;
 - ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).
6. Método según la realización 5, en donde al menos la etapa ab) se realiza por granulación en tambor rotatorio o granulación en lecho fluido.
- 25 7. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:
 - aa) mezclar un material de matriz de liberación prolongada opcionalmente con un agente de esferonización, un agente de relleno, un aglutinante, un agente antiadherente y/o un lubricante;
 - ab) granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa)
 - ac) extruir dicha masa de la etapa ab) para obtener gránulos;
 - 30 ad) opcionalmente esferonizar dichos gránulos de la etapa ac);
 - ae) secar dichos gránulos de la etapa ac) o de la etapa ad).
8. Método según cualquiera de las realizaciones 5 a 7, en donde el secado de la etapa ac) se lleva a cabo a una humedad en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 min a aproximadamente 1 hora.
- 35

9. Método según cualquiera de las realizaciones 2 a 8, en donde el curado tiene lugar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 min a aproximadamente 3 horas.
- 5 10. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, ceras, aceites, ácidos grasos o alcoholes grasos
11. Método según la reivindicación 10, en donde los polímeros se seleccionan del grupo de éteres de celulosa o (co)polímeros de ácido (met)acrílico.
- 10 12. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde el al menos un agente farmacéuticamente activo es un agonista o antagonista opioide, preferiblemente oxicodona, hidromorfona, hidrocodona, tramadol, oximorfona, naltrexona o naloxona o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.
13. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se mezclan con gránulos de la etapa b).
- 15 14. Método según la realización 13, en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opioide, preferiblemente oxicodona, hidromorfona, hidrocodona, tramadol u oximorfona o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y en donde el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un antagonista opioide, preferiblemente naloxona, naltrexona o nalmefeno o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 20 15. Método según la realización 14, en donde el agonista opioide es hidromorfona, preferiblemente hidrocloreto de hidromorfona y el antagonista opioide es naloxona, preferiblemente hidrocloreto de naloxona.
16. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en donde la forma farmacéutica obtenida libera el agente o agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado a 100 rpm a 37°C:
- en 0,5 h: 10 a 60% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 1 h: 30 a 80% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 2 h: 35 a 85% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 3 h: 40 a 95% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 4 h: 50 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 5 h: 60 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 6 h: 70 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 8 h: 80 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 12 h: 85 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos.
- 25 17. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 16, en donde la forma farmacéutica obtenida libera el agente o agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado a 100 rpm a 37°C:
- en 0,5 h: 25 a 55% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 1 h: 35 a 70% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 2 h: 45 a 85% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 3 h: 55 a 95% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
 - en 4 h: 60 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 5 h: 70 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 6 h: 75 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 8 h: 80 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 12 h: 85 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos.

18. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en donde la relación de la cantidad del al menos un agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C, con respecto a la cantidad del al menos un agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de gástrico simulado, pH 1,2 con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C, es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos.

19. Método según cualquiera de las realizaciones 1 a 18, en donde la composición farmacéutica comprende al menos dos agentes farmacéuticamente activos y en donde la relación de la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C, con respecto a la cantidad del primer agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos, y en donde la relación de la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 1 hora de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con hasta un 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad del segundo agente farmacéuticamente activo liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos.

20. Forma farmacéutica oral de liberación prolongada que se puede obtener por el método de cualquiera de las realizaciones 1 a 19.

21. Método de fabricación de gránulos que comprende al menos las etapas de:

- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, en donde los gránulos no comprenden un agente farmacéuticamente activo;
- b) seleccionar opcionalmente los gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme.

22. Método según la realización 21, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:

- aa) mezclar un material de liberación prolongada opcionalmente con un material de relleno, un aglutinante, un agente antiadherente y/o un lubricante;
- ab) granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos;
- ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).

23. Método según la realización 22, en donde al menos la etapa ab) se realiza por granulación en bombo rotatorio o granulación en lecho fluido.

24. Método según la realización 23, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:

- aa) mezclar un material de matriz de liberación prolongada opcionalmente con un agente de esferonización, un agente de relleno, un aglutinante, un agente antiadherente y/o un lubricante;
- ab) granular en húmedo dicha mezcla de la etapa aa)

- ac) extruir dicha masa de la etapa ab) para obtener gránulos y opcionalmente esferonizar dichos gránulos;
- ad) esferonizar opcionalmente dichos gránulos de la etapa ac);
- ae) secar dichos gránulos de la etapa ac) o de la etapa ad).

- 5 25. Método según cualquiera de las realizaciones 22 a 24, en donde el secado de la etapa ac) se lleva a cabo a una humedad en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 min a aproximadamente 1 hora.
26. Método según cualquiera de las realizaciones 21 a 25, en donde los gránulos de un tamaño medio en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 2 mm se seleccionan en la etapa b).
- 10 27. Método según cualquiera de las realizaciones 21 a 26, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, ceras, aceites, ácidos grasos o alcoholes grasos
28. Método según la realización 27, en donde los polímeros se seleccionan del grupo de éteres de celulosa o (co)polímeros de ácido (met)acrílico.
- 15 29. Los gránulos que se pueden obtener por un método según cualquiera de las realizaciones 21 a 28.
30. El uso de gránulos de la realización 29, para producir una composición farmacéutica oral de liberación prolongada.
31. Gránulos que comprenden al menos un material de matriz de liberación prolongada y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero no un agente farmacéuticamente activo.

20

REIVINDICACIONES

1. Método de fabricación de una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos las etapas de:
- 5 a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, en donde los gránulos no comprenden un agente farmacéuticamente activo;
- b) seleccionar los gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- 10 c) mezclar dichos gránulos de la etapa b) con al menos dos agentes farmacéuticamente activos, en donde el primer agente farmacéuticamente activo es un agonista opiode y el segundo agente farmacéuticamente activo es un antagonista opiode, y en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se proporcionan de tal manera que no están comprendidos dentro de los gránulos;
- d) comprimir dichos gránulos mezclados de la etapa c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en la forma de un comprimido.
2. Método según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de:
- e) curar dichos gránulos comprimidos de la etapa d).
- 15 3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde los gránulos de la etapa a) se muelen antes de la etapa b).
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los gránulos de un tamaño medio en el intervalo de 100 μm a 2,0 mm se seleccionan en la etapa b).
- 20 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los al menos dos agentes farmacéuticamente activos se proporcionan en forma sustancialmente pura.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la compresión tiene lugar directamente después de la mezcla sin etapas intermedias adicionales.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el curado tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 40°C a 100°C y durante un tiempo en el intervalo de 10 min a 3 horas.
- 25 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, ceras, aceites, ácidos grasos o alcoholes grasos.
9. Método según la reivindicación 8, en donde los polímeros se seleccionan del grupo de éteres de celulosa o (co)polímeros de ácido (met)acrílico.
- 30 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agonista opiode se selecciona de oxicodona, hidromorfona, hidrocodona, tramadol u oximorfona o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y en donde el antagonista opiode se selecciona de naloxona, naltrexona o nalmefeno o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 35 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la forma farmacéutica obtenida libera el agente o agentes farmacéuticamente activos con la siguiente liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado a 100 rpm a 37°C:
- en 0,5 h: 10 a 60% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 1 h: 30 a 80% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 2 h: 35 a 85% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 3 h: 40 a 95% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 4 h: 50 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 5 h: 60 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,
- en 6 h: 70 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 8 h: 80 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos,

en 12 h: 85 a 100% en peso del agente o agentes farmacéuticamente activos.

5 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la relación de la cantidad de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1.2 con hasta 40% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C con respecto a la cantidad de los al menos dos agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 o 2 horas de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica en 500 o 1000 ml de fluido gástrico simulado, pH 1,2 con 0% de etanol utilizando el método de paleta de la Ph. Eur. a 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 o menos, aproximadamente 1,5:1 o menos, aproximadamente 1:1 o menos, aproximadamente 1:1,2 o menos, aproximadamente 1:1,4 o menos, aproximadamente 1:1,6 o menos, aproximadamente 1:1,8 o menos, aproximadamente 1:2 o menos, aproximadamente 1:2,5 o menos, 10 aproximadamente 1:3 o menos, o aproximadamente 1:5 o menos.

13. Composición farmacéutica oral de liberación prolongada que se puede obtener por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.