

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 343**

21 Número de solicitud: 201290081

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

10.05.2011

30 Prioridad:

10.05.2010 EP 10162428

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.06.2013

71 Solicitantes:

**EURO-CELTIQUE, SA (100.0%)
2, Avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo LU**

72 Inventor/es:

**DANAGHER, Helen Kathleen;
MOHAMMAD, Hassan;
WALDEN, Malcolm;
HAYES, Geoffrey Gerard;
WHITEHOUSE, Jonathon Oliver;
KRISHNAMURTHY, Thinnayam Naganathan y
VARGAS RINCON, Ricardo Alberto**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden hidromorfona y naloxona**

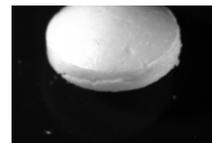
57 Resumen:

Composiciones farmacéuticas que comprenden hidromorfona y naloxona.

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada, a la elaboración de las mismas así como a su uso para administrarlas a seres humanos.

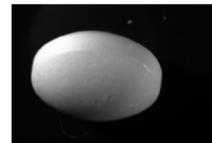
Figure 1

a)



Núcleo de comprimido no tratado

b)



Núcleo de comprimido tratado térmicamente @ 55C durante 30 mins

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden hidromorfona y naloxona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada, que comprenden hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a la elaboración de las mismas así como a su uso para la administración a seres humanos.

Antecedentes de la invención

10 Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada representan una herramienta importante en el arsenal de un profesional médico para el tratamiento de enfermedades. Una de las ventajas generales habitualmente atribuida a las formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada con respecto a las formas de dosificación farmacéuticas de liberación inmediata, incluye un aumento del cumplimiento del paciente como consecuencia de la reducción de la frecuencia de administración.

15 Existen varias tecnologías disponibles para obtener formas de dosificación de liberación prolongada. Las propiedades de liberación prolongada pueden ser transmitidas por los denominados sistemas matriciales de liberación prolongada, los recubrimientos de liberación prolongada, las formas de dosificación osmóticas, las formas de dosificación multicapa, etc.

20 Cuando se desarrolla una formulación de liberación prolongada, generalmente es necesario escoger la tecnología de formulación respectiva en relación con las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) en cuestión. Esto significa una cantidad sustancial de trabajo para el especialista en formulaciones. Esto será aún más así cuando la forma de dosificación comprenda agentes farmacéuticamente activos, tales como agonistas opioides, de los cuales teóricamente se puede hacer un uso indebido, es decir no se usan con fines medicinales.

25 De este modo, existe un interés continuado en formas de dosificación farmacéuticas que comprendan analgésicos opioides como agentes farmacéuticamente activos, los cuales proporcionen propiedades de liberación prolongada y den cuenta del potencial de los opioides de ser usados indebidamente.

Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención, proporcionar formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada y métodos de elaboración de las mismas.

30 Estos y otros objetivos según se pondrán de manifiesto a partir de la consiguiente descripción, se lograrán por medio de la materia objeto de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes hacen referencia a algunas de las realizaciones preferidas.

35 En cierta medida, la presente invención se basa en el descubrimiento de que se pueden elaborar formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada, que comprenden hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, que combinan varios aspectos beneficiosos. Estos incluyen estabilidad, tolerancia al alcohol, resistencia a manipulaciones indebidas y similares.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 40 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica proporciona resistencia al alcohol.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 45 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde

- c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y la naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica, en una relación de pesos en un intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.

5 En una realización de este segundo aspecto, la composición puede comprender una matriz de liberación prolongada y/o un recubrimiento de liberación prolongada.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 10 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

15 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- 20 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, tiene menos de un 2,0% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

30 En una primera variante de este quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 35 c) en donde el por lo menos un material de liberación prolongada y la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, están combinados de manera que se forma una matriz de liberación prolongada; y
- d) en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

40 En una segunda variante de este quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma;
- 45 c) en donde el por lo menos un material de liberación prolongada y la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, están combinados de manera que se forma una matriz de liberación prolongada; y

- d) en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.
- e) en donde al menos un material de liberación prolongada se aplica en forma de un recubrimiento de liberación prolongada que está dispuesto en la matriz de liberación prolongada; y
- f) en donde la composición está opcionalmente curada.

5 El recubrimiento de liberación prolongada o bien puede estar dispuesto en cada matriz de liberación prolongada, si la matriz de liberación prolongada se elabora en forma de multiparticulados, tales como gránulos, o bien puede estar dispuesto en la formulación que comprende la matriz de liberación prolongada, si se comprimen, por ejemplo, multiparticulados de la matriz de liberación prolongada, tales como gránulos, en un comprimido. El recubrimiento a continuación se dispondrá en la formulación monolítica.

10 En una primera realización de este quinto aspecto de la invención y su primera y segunda variante, hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, están presentes en la composición farmacéutica en una relación de pesos de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.

15 De forma adicional o alternativa a esta primera realización, en una segunda realización de este quinto aspecto de la invención y su primera y segunda variante, la composición farmacéutica puede ser resistente al alcohol.

De forma adicional o alternativa a esta primera o segunda realización, en una tercera realización de este quinto aspecto de la invención y su primera y segunda variante, la composición farmacéutica, después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, puede liberar los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

20 De forma adicional o alternativa a esta primera, segunda o tercera realización, en una cuarta realización de este quinto aspecto de la invención y su primera y segunda variante, la composición farmacéutica, después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, puede tener menos de un 3,0% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 La invención también se refiere a un método de elaboración 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, al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 30 b) opcionalmente seleccionar gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme.
- c) opcionalmente comprimir dichos gránulos de la etapa a) o la etapa b) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, en forma de un comprimido,
- d) opcionalmente tratar térmicamente dichos gránulos comprimidos de la etapa c);
- 35 e) opcionalmente disponer un recubrimiento de liberación prolongada o bien sobre los gránulos de la etapa b), los cuales pueden haber sido tratados térmicamente, o bien sobre los gránulos comprimidos de la etapa c), los cuales pueden haber sido tratados térmicamente;
- f) opcionalmente curar la composición.

En una realización, los gránulos de la etapa a) se elaboran mediante granulación húmeda o seca. En otra realización, los gránulos se obtienen mediante extrusión en húmedo o extrusión de masa fundida.

40 En una realización, los gránulos se criban opcionalmente con el objeto de seleccionar gránulos de tamaño sustancialmente uniforme. Por ejemplo, se pueden seleccionar gránulos de manera que tengan un tamaño medio en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 2 mm, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1 mm.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación prolongada, en la medida en la que sean obtenibles mediante métodos de acuerdo con la invención.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden ser resistentes al alcohol según lo descrito de aquí en adelante. También pueden proporcionar estabilidad física y química.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar dolor moderado a severo, en particular, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor visceral o dolor de huesos. Cuando se usan para tratar estos tipos de dolor, las composiciones

farmacéuticas pueden influir beneficiosamente sobre efectos secundarios tales como estreñimiento, retención urinaria, depresión respiratoria, función intestinal en la medida en la que los mismos pueden aparecer cuando se usa solamente hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención, según se describe de forma ilustrativa a continuación, se puede llevar a la práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no dados a conocer específicamente en el presente documento.

10 La presente invención se describirá con respecto a realizaciones particulares y en referencia a ciertas figuras, pero la invención no se limita a las mismas sino que queda limitada únicamente por las reivindicaciones. Los términos que se exponen de aquí en adelante se interpretarán en general con su significado común, a menos que se indique lo contrario.

15 Cuando en la presente descripción y en las reivindicaciones se usa la expresión “que comprende”, la misma no excluye otros elementos. A efectos de la presente invención, la expresión “que consta de” se considera como una realización preferida de la expresión “que comprende”. Si de aquí en adelante, un grupo se define de manera que comprende al menos un cierto número de realizaciones, esto también debe interpretarse de modo que se da a conocer un grupo que preferentemente consta solo de estas realizaciones.

Cuando se usa un artículo indefinido o definido al referirse a un sustantivo singular, por ejemplo “un” o “el”, esto incluye un plural de ese sustantivo, a menos que se establezca específicamente otra cosa.

20 En el contexto de la presente invención, el término “aproximadamente” indica un intervalo de precisión que el experto en la materia entenderá que sigue garantizando el efecto técnico de la característica en cuestión. El término típicamente indica desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$ y preferentemente de $\pm 5\%$.

25 La expresión “liberación *in vitro*” y sus variantes gramaticales, así como también expresiones similares, se refieren a la velocidad de liberación con la cual se libera un agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, HCl de hidromorfona, desde la composición farmacéutica cuando la velocidad de liberación *in vitro* se somete a prueba por el método de la paleta, de acuerdo con la Farmacopea Europea, según lo descrito en la *Ph. Eur.* 2.9.3, 6ª edición. La velocidad de la paleta se ajusta típicamente a 75 ó 100 rpm en 500 ml ó 900 ml de medio de disolución de fluido gástrico simulado (SGF) con pH 1,2. En los instantes de tiempo respectivos se extraen alícuotas de los medios de disolución y las mismas se analizan por HPLC con una columna C18, eluidas con 30 mM de tampón fosfato en acetonitrilo (70:70; pH 2,9) con un caudal de 1,0 ml/min y se detectan a 220 nm. Se indica específicamente si en el contexto de la presente invención se determinan velocidades de liberación *in vitro* usando un método de prueba diferente (tal como SGF con 40% (v/v) de etanol).

30 La cantidad de líquido de disolución y la velocidad de rotación del aparato de paleta pueden depender de la cantidad de agente activo sometido a prueba. Por ejemplo, se pueden someter a prueba a 75 rpm en 500 ml de líquido de disolución composiciones farmacéuticas que comprenden hasta 16 mg de HCl de hidromorfona, mientras que los valores de dosificación más altos se pueden someter a prueba a 100 rpm en 900 ml de líquido de disolución.

35 La expresión “Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2” se refiere a HCl 0,1 N, pH 1,2.

40 En el contexto de la presente invención, las expresiones “liberación inmediata” o “liberación convencional” se refieren a composiciones farmacéuticas que presentan una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s), la cual no se modifica deliberadamente mediante un diseño de formulación y/o métodos de elaboración especiales. Para las formas de dosificación oral, esto significa que el perfil de disolución de la(s) sustancia(s) activa(s) depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Típicamente, las expresiones “liberación inmediata” o “liberación convencional” se refieren a composiciones farmacéuticas que liberan *in vitro* >75% (en peso) del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) a los 45 min.

45 En el contexto de la presente invención, las expresiones “liberación prolongada” y “liberación controlada” se usan indistintamente y se refieren a composiciones farmacéuticas que presentan una liberación del(de los) agente(s) activo(s) más lenta que la de una composición farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. La liberación prolongada o controlada se logra mediante un diseño de formulación y/o método de elaboración especial. Típicamente, las expresiones “liberación prolongada” y “liberación controlada” se refieren a composiciones farmacéuticas que liberan *in vitro* $\leq 75\%$ (en peso) del agente farmacéuticamente activo a los 45 min.

50 Las propiedades de liberación prolongada se pueden obtener por diferentes medios tales como mediante un recubrimiento el cual se designa a continuación como recubrimiento de liberación prolongada, una matriz, la cual a continuación se designa como matriz de liberación prolongada o por ejemplo, mediante una estructura osmótica de la composición farmacéutica.

Con el objeto de obtener propiedades de “liberación prolongada o controlada”, típicamente se usan materiales de los cuales se sabe que prolongan la liberación desde una forma de dosificación que comprende, por ejemplo una matriz de

5 liberación prolongada y/o un recubrimiento de liberación prolongada. Los ejemplos típicos de dichos “materiales de liberación prolongada o controlada” son polímeros hidrófobos, tales como etilcelulosa, polímeros hidrófilos tales como hidroxipropil celulosa y similares. La naturaleza del “material de liberación prolongada o controlada” puede depender de si las propiedades de liberación se logran mediante una “matriz de liberación prolongada” o un “recubrimiento de liberación prolongada”. La expresión “materiales de liberación prolongada” describe así ambos tipos de materiales. La expresión “material de matriz de liberación prolongada” indica que se usa un material para obtener una matriz de liberación prolongada. De la misma manera, la expresión “material de recubrimiento de liberación prolongada” indica que se usa un material para obtener un recubrimiento de liberación prolongada.

10 Las expresiones “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 una hidromorfona y naloxona o las sales o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las expresiones “material de liberación prolongada” y “material de liberación controlada” se pueden usar 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 combinan con los agentes farmacéuticamente activos para formar una mezcla desde la cual se libera el agente farmacéuticamente activo durante períodos de tiempo prolongado, tales como por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 horas.

15 Debe entenderse que se considerará que un material actúa como material de liberación prolongada o controlada si el perfil de disolución del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) está ralentizado en comparación con una formulación de liberación convencional o inmediata. Si un material de liberación prolongada o controlada se puede usar para elaborar una matriz de liberación prolongada o controlada, el mismo se considerará como material de matriz de liberación prolongada o controlada.

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

25 Se debe comprender que una matriz de liberación prolongada o una matriz de liberación controlada no consta necesariamente solo del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y del material de liberación prolongada o controlada. La matriz de liberación prolongada o controlada puede comprender adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como materiales de relleno, lubricantes, deslizantes, etc.

30 Las expresiones “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 una hidromorfona y naloxona o las sales o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las expresiones “material de liberación prolongada” y “material de liberación controlada” se pueden usar 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” se disponen en los agentes farmacéuticamente activos para formar una barrera de difusión. Aparte de en la formulación de matriz de liberación prolongada, los 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 activos. Tal como da a entender la expresión, el material de liberación prolongada forma una capa sobre los activos. El agente farmacéuticamente activo se libera desde una formulación de recubrimiento de liberación prolongada durante períodos de tiempo prolongados, tales como por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 horas.

35 Debe entenderse que se considerará que un material actúa como material de liberación prolongada o controlada, si el perfil de disolución del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) está ralentizado en comparación con una formulación de liberación convencional o inmediata. Si se puede usar un material de liberación prolongada o controlada, para elaborar un recubrimiento de liberación prolongada o controlada, el mismo se considerará como material de recubrimiento de liberación prolongada o controlada.

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

45 Cuando se menciona que un recubrimiento de liberación prolongada se dispone sobre agentes farmacéuticamente activos, esto no debe interpretarse con el significado de que dicho recubrimiento necesariamente se estratificará directamente sobre dichos agentes farmacéuticamente activos. Evidentemente, si se estratifican agentes farmacéuticamente activos sobre portadores, tales como perlas non-pareil, el recubrimiento se puede disponer directamente sobre ellas. Sin embargo, los agentes farmacéuticamente activos también se pueden embeber primero en una capa de polímero o por ejemplo, una matriz de liberación prolongada. Posteriormente, el recubrimiento de liberación prolongada se puede disponer por ejemplo, sobre gránulos que comprenden una matriz de liberación prolongada o sobre comprimidos que se realizan a partir de dichos gránulos, por ejemplo por compresión.

50 Una composición farmacéutica con un recubrimiento de liberación prolongada o controlada, se puede obtener combinando los agentes farmacéuticamente activos con portadores, tales como perlas non-pareil y disponiendo un recubrimiento de liberación prolongada sobre dichas combinaciones. Dicho recubrimiento se puede realizar a partir de

polímeros tales como éteres de celulosa, prefiriéndose la etilcelulosa, resinas acrílicas, otros polímeros y mezclas de los mismos. Dichos recubrimientos de liberación controlada o prolongada pueden comprender excipientes adicionales tales como formadores de poros, aglutinantes y similares.

5 Además se debe comprender que la expresión “formulación de matriz de liberación prolongada” o “formulación de matriz de liberación controlada” no excluye composiciones farmacéuticas con una matriz de liberación prolongada o controlada y un recubrimiento adicional de liberación prolongada o controlada que esté dispuesto sobre la matriz. De la misma manera, la expresión “formulación de recubrimiento de liberación prolongada” o “formulación de recubrimiento de liberación controlada” no excluye composiciones farmacéuticas con un recubrimiento de liberación o prolongada controlada que esté dispuesto sobre una matriz de liberación prolongada o una matriz de liberación controlada.

10 De hecho, la invención considera en varias realizaciones, fórmulas de matriz de liberación prolongada que también comprenden un recubrimiento de liberación prolongada.

15 Las expresiones “forma de dosificación de liberación prolongada” y “forma de dosificación de liberación controlada” se pueden usar indistintamente y se refieren a la forma de administración de una composición farmacéutica de la presente invención, que comprende el por lo menos un agente farmacéuticamente activo en forma de liberación prolongada, como por ejemplo en forma de una “formulación de matriz de liberación prolongada”, en forma de una “formulación de recubrimiento de liberación prolongada”, combinaciones de las mismas o en otras formulaciones de liberación prolongada tales como formulaciones osmóticas. Las expresiones “formulación de matriz de liberación prolongada” y “forma de dosificación de liberación prolongada” se pueden usar indistintamente si la forma de dosificación de liberación prolongada consta esencialmente de la formulación de matriz de liberación prolongada. Esto significa que una forma de dosificación de liberación prolongada puede comprender además de la matriz de liberación prolongada, por ejemplo, recubrimientos cosméticos y excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como materiales de relleno, lubricantes, etc.

20 Para algunas realizaciones, la expresión “forma de dosificación de matriz de liberación prolongada” puede indicar que la forma de dosificación comprende una matriz de liberación prolongada como la única estructura responsable de prolongar la liberación. Sin embargo, esto no excluye que la forma de dosificación pueda comprender una parte de liberación inmediata, según lo descrito de aquí en adelante.

25 Para algunas realizaciones, la expresión “forma de dosificación de recubrimiento de liberación prolongada” puede indicar que la forma de dosificación comprende un recubrimiento de liberación prolongada como la única estructura responsable de prolongar la liberación. Sin embargo, esto no excluye que la forma de dosificación pueda comprender una parte de liberación inmediata, según lo descrito de aquí en adelante.

30 Las velocidades de liberación indicadas siempre se refieren a la formulación, tal como un comprimido monolítico o multiparticulados. Las velocidades de liberación se escogerán de manera que se pueda administrar una composición farmacéutica por ejemplo, sobre la base de 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 recubrimiento de liberación prolongada o controlada, erosión de la matriz y/o recubrimiento controlado o prolongado, o combinaciones de los mismos.

35 Las formas de dosificación sólidas orales pueden adoptar la forma de comprimidos, gránulos, multiparticulados, mini-comprimidos y similares. Los mini-comprimidos son formas de dosificación que comprenden agentes farmacéuticamente activos en una matriz de liberación prolongada opcionalmente con un recubrimiento de liberación prolongada dispuesto sobre ella. Adoptan una forma redonda con un espesor de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mm y un diámetro de aproximadamente 1 a 5 mm. También se consideran un espesor y diámetro de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mm, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mm y de aproximadamente 2 mm. El multiparticulado y/o los mini-comprimidos se pueden usar para rellenar, por ejemplo, cápsulas, se pueden embeber en otros excipientes para formar, por ejemplo, un comprimido o para servir como relleno de cápsulas.

40 En una realización preferida, las formas de dosificación, de acuerdo con la invención, comprenden una matriz de liberación prolongada con un recubrimiento de liberación controlada.

45 La expresión “tratamiento térmico” se usa en el contexto de tratar térmicamente una formulación de matriz de liberación prolongada. El término “curado” se usa en el contexto de tratar térmicamente una formulación de recubrimiento de liberación prolongada y se refiere a los efectos del calor sobre la coalescencia del recubrimiento. Si una composición comprende una matriz de liberación prolongada y un recubrimiento de liberación prolongada, la expresión “tratamiento térmico” o “tratada térmicamente” indica que la matriz de liberación prolongada ha sido tratada térmicamente antes de que el recubrimiento de liberación prolongada haya sido aplicado.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, y en particular aquellas que son formas de dosificación orales, pueden ser resistentes al alcohol.

55 La expresión “resistencia al alcohol” y sus variantes gramaticales se refieren a la propiedad de composiciones farmacéuticas de la invención para liberar aproximadamente la misma o menos cantidad de los agentes

- farmacéuticamente activos *in vitro*, sometiéndose a prueba la velocidad de liberación *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con hasta un 40% (v/v) de etanol usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C en comparación con la velocidad de liberación *in vitro* sometida a prueba en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con hasta un 0% (v/v) de etanol usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C. La cantidad de líquido de disolución y la velocidad de rotación del aparato de paleta, pueden depender de la cantidad de agente activo sometido a prueba. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden hasta 16 mg de HCl de hidromorfona se pueden someter a prueba a 75 rpm en 500 ml de líquido de disolución, mientras que los valores de dosis más altos se pueden someter a prueba a 100 rpm en 900 ml de líquido de disolución.
- 10 La resistencia a la extracción con alcohol se puede someter a prueba por ejemplo sometiéndola a la formulación al Fluido Gástrico Simulado (SGF), pH 1,2 con 40% de etanol. Una manera típica de 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 95% etanol/agua (lo cual proporciona 400 ml de 100% de etanol) y tomando 500 ml de la mezcla. El efecto de los 20 ml adicionales de agua del 95% de etanol será mínimo en los porcentajes de SGF y etanol en la mezcla de 500 ml.
- 15 Una manera típica de obtener "900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF), pH 1,2 con 40% de etanol" es mezclando 600 ml de SGF con 420 ml de 95% etanol/agua (lo cual proporciona 400 ml de 100% de etanol) y tomando 900 ml de la mezcla. El efecto de los 20 ml adicionales de agua del 95% de etanol será mínimo en los porcentajes de SGF y etanol en la mezcla de 100 ml.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención va dirigida a una composición farmacéutica de liberación prolongada, que comprende al menos dos agentes farmacéuticamente activos, a saber hidromorfona y naloxona o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables 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 de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con hasta 40% de etanol, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con 0% de etanol usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, aproximadamente 1,5:1 ó menor, aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor, aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor, y en donde la relación de la cantidad de naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con hasta 40% de etanol, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 con 0% de etanol, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, es aproximadamente 2:1 ó menor, aproximadamente 1,5:1 ó menor, aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor, aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor. Preferentemente, la relación es aproximadamente 1:1 ó menor, tal como 1:1,5 ó 1:2 para hidromorfona y/o naloxona.

La presente invención, según se da a conocer en el presente documento con respecto a todos los aspectos y realizaciones, está destinada a abarcar el uso de cualquier sal o derivado farmacéuticamente aceptables de hidromorfona y naloxona. Cualquier realización de la invención referente a hidromorfona y naloxona, también está destinada a referirse a sales y preferentemente a las sales clorhidrato de las mismas, a menos que se indique lo contrario.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitaciones, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como alginato, asparaginato, glutamato y similares, y sales metálicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalino térreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de hidromorfona y naloxona incluyen ésteres de las mismas, así como también formas modificadas, tales como formas glicosiladas, pegiladas o HESiladas de hidromorfona y naloxona.

Si en lo sucesivo se hace referencia a un agente farmacéuticamente activo, tal como hidromorfona, esto siempre incluye también la referencia a una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la base libre de este agente farmacéuticamente activo, a menos que esté específicamente indicado que la referencia al agente farmacéuticamente activo, tal como el uso del término "hidromorfona", debería referirse únicamente a la base libre.

Puede preferirse el uso de las sales clorhidrato tanto de hidromorfona como de naloxona.

En una realización preferida, las formas de dosificación farmacéuticas comprenden hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, como únicos agentes farmacéuticamente activos.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 64 mg, tal como aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 48 mg o aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitaciones, hidratos y solvatos o de la base libre. Cuando se haga referencia a cantidades de clorhidrato de hidromorfona, esta se refiere a clorhidrato de hidromorfona anhidro. Si se utiliza una versión hidratada de clorhidrato de hidromorfona, esta se utilizará en una cantidad equivalente a las cantidades antes mencionadas de clorhidrato de hidromorfona anhidro.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 256 mg, tal como aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 128 ó aproximadamente 256 mg de clorhidrato de naloxona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitaciones, hidratos y solvatos o de la base libre. Cuando se haga referencia a cantidades de clorhidrato de naloxona, esta se refiere a clorhidrato de naloxona anhidro. Si se utiliza una versión hidratada de clorhidrato de naloxona, esta se utilizará en una cantidad equivalente a las cantidades antes mencionadas de clorhidrato de naloxona anhidro.

25 En algunas realizaciones, la presente invención va dirigida a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un material de liberación prolongada el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

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

40 Los agentes farmacéuticamente activos preferentemente pueden ser HCl de hidromorfona y prefiriéndose HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos agentes activos en las cantidades arriba indicadas y una relación en peso de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:2 ó de aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol tal como se describe más adelante.

45 En algunas realizaciones, la presente invención va dirigida a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un material de liberación prolongada el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona y/o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

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

55 Los agentes farmacéuticamente activos pueden preferentemente ser HCl de hidromorfona y prefiriéndose HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos agentes activos en las cantidades arriba indicadas y en una relación en peso de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1:1, de

aproximadamente 1:2 ó de aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol tal como se describe más adelante.

En algunas realizaciones, la presente invención va dirigida a una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un material de liberación prolongada el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

10	en 1 hora:	10 a 30% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 2 horas:	34 a 54% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 3 horas:	53 a 73% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 4 horas:	65 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 6 horas:	75 a 95% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
15	en 8 horas:	80 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 10 horas:	más del 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Los agentes farmacéuticamente activos pueden preferentemente ser HCl de hidromorfona y prefiriéndose HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos agentes activos en las cantidades arriba indicadas y en una relación en peso de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:2 ó de aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol tal como se describe más adelante.

En algunas realizaciones, la presente invención va dirigida a una composición farmacéutica de liberación prolongada, que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos un material de liberación prolongada, el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

30	en 1 hora:	5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 2 horas:	15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 3 horas:	30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 4 horas:	35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 6 horas:	40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 8 horas:	50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
35	en 10 horas:	60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 12 horas:	65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Los agentes farmacéuticamente activos pueden ser preferentemente HCl de hidromorfona, y prefiriéndose el HCL de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada, puede comprender estos activos en las cantidades indicadas anteriormente y una relación de pesos de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol, según lo descrito de aquí en adelante.

Preferentemente, la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

45	en 1 hora:	8 a 42% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 2 horas:	18 a 52% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 3 horas:	33 a 67% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 4 horas:	38 a 72% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 6 horas:	43 a 77% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 8 horas:	53 a 87% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 10 horas:	63 a 97% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
50	en 12 horas:	73 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

Los agentes farmacéuticamente activos pueden ser preferentemente HCl de hidromorfona, y prefiriéndose el HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos activos en las cantidades indicadas anteriormente y una relación de pesos de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol, según lo descrito de aquí en adelante.

Más preferentemente, la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

en 1 hora: 15 a 37% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 2 horas: 25 a 47% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 3 horas: 38 a 62% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 4 horas: 42 a 66% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 5 en 6 horas: 50 a 74% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 8 horas: 60 a 84% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 10 horas: 68 a 92% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 12 horas: 78 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

10 Los agentes farmacéuticamente activos pueden ser preferentemente HCl de hidromorfona, y prefiriéndose el HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos activos en las cantidades indicadas anteriormente y una relación de pesos de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol, según lo descrito de aquí en adelante.

Aún más preferentemente, la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2, usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

15 en 1 hora: 19 a 33% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 2 horas: 29 a 43% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 3 horas: 43 a 47% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 4 horas: 47 a 61% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 20 en 6 horas: 55 a 69% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 8 horas: 65 a 79% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 10 horas: 73 a 87% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 12 horas: 83 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

25 Los agentes farmacéuticamente activos pueden ser preferentemente HCl de hidromorfona, y prefiriéndose el HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos activos en las cantidades indicadas anteriormente y una relación de pesos de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol, según lo descrito de aquí en adelante.

Según lo mencionado anteriormente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 30 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica proporciona resistencia al alcohol.

35 Se describirá más adelante cómo se pueden elaborar composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de hidromorfona y naloxona que proporcionan resistencia al alcohol y las propiedades de liberación mencionadas anteriormente.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 40 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, están presentes en la composición farmacéutica en una relación de pesos en un intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.

45 Según lo mencionado anteriormente, en un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde

- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

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

10 Dichas condiciones de almacenamiento bajo estrés se usan para determinar si una composición farmacéutica tiene una vida de almacenamiento suficiente para almacenarla a largo plazo bajo condiciones como las comunes en los hogares de los pacientes, sin efectos negativos sobre su seguridad y eficacia. Dichos efectos negativos pueden incluir que las velocidades de liberación *in-vitro* cambien con el tiempo, de manera que la eficacia de la composición se ve afectada, ya que se liberan cantidades diferentes de activos después de la administración. De forma similar, los efectos negativos también pueden ser un resultado de la degradación de los agentes farmacéuticamente activos, que o bien puede reducir la cantidad total de agente farmacéuticamente activo funcional o bien puede conducir a la formación de subproductos tóxicos.

15 Si se observan cambios en el perfil de liberación *in vitro* o con respecto a la cantidad del(de los) agente(s) activo(s) de una composición farmacéutica, después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, esto puede ser indicativo de problemas de estabilidad. Si dichos cambios no se observan, esto significa, al contrario, que la composición farmacéutica es estable en almacenamiento.

20 Las condiciones de almacenamiento de estrés arriba mencionadas pueden utilizarse para estimar si una dosificación farmacéutica tendrá una vida de almacenamiento de al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses o al menos aproximadamente 36 meses. Habitualmente, una vida de almacenamiento de 18 meses o más puede ser deseable ya que esto, en general presenta una mejor compatibilidad, por ejemplo, con el suministro de excipientes, agentes activos etc. con fines relacionados con su fabricación. Si una composición farmacéutica es estable al almacenamiento, es decir posee esencialmente la misma velocidad de liberación después de un almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más meses a 25°C y 60% de RH, esto será por lo general indicativo de una vida de almacenamiento de al menos aproximadamente 12 meses. Si una composición farmacéutica es estable al almacenamiento, es decir posee esencialmente la misma velocidad de liberación después de un almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más meses a 30°C y 65% de RH, esto en general será indicativo de una vida de almacenamiento de al menos aproximadamente 18 meses. Si una composición farmacéutica es estable al almacenamiento, es decir posee esencialmente la misma velocidad de liberación después de un almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más meses a 40°C y 75% de RH, esto en general será indicativo de una vida de almacenamiento de al menos aproximadamente 24 meses, por ejemplo 36 meses.

25 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, la cual 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 más de aproximadamente un 20%, preferentemente no más de aproximadamente un 15%, más preferentemente no más de un 10% y aún más preferentemente no más de aproximadamente un 5% con respecto al perfil de liberación *in vitro* de la composición de referencia, la velocidad de liberación *in vitro* se considera sustancialmente como la misma.

30 En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C a 60% de humedad relativa durante al menos un mes, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

35 En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 5
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C a 60% de humedad relativa durante al menos dos meses, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 10
- a) al menos un material de matriz de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C a 60% de humedad relativa durante al menos cinco meses, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

15 En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 20
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C a 65% de humedad relativa durante al menos un mes libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 25
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C a 65% de humedad relativa durante al menos dos meses libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.
- 30

En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 35
- a) al menos un material de matriz de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C a 65% de humedad relativa durante al menos cinco meses libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

40 En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 45
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C a 75% de humedad relativa durante al menos un mes, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C a 75% de humedad relativa durante al menos dos meses, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C a 75% de humedad relativa durante al menos cinco meses, libera los agentes farmacéuticamente activos con sustancialmente la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, preferentemente a 25°C a 60% de humedad relativa durante al menos cinco meses, tiene menos de aproximadamente un 4,0% por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

Las condiciones de estrés son las mismas que las mencionadas anteriormente.

La expresión "sustancias relacionadas con hidromorfona y/o naloxona" o similares se refiere a sustancias que se originan a partir de reacciones químicas de hidromorfona o naloxona, de sales y derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas, tal como por ejemplo de su degradación. Estas sustancias se pueden distinguir como sustancias relacionadas con hidromorfona conocidas donde la identidad de la sustancia y su origen es conocido, como sustancias relacionadas con naloxona conocidas donde la identidad de la sustancia y su origen es conocido, y como sustancias desconocidas. Para las sustancias desconocidas, su identidad no es conocida. Sin embargo, se supone que estas se originan a partir de hidromorfona y/o naloxona, de sales y derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas. Se debe entender que la expresión "sustancias relacionadas con hidromorfona y naloxona" incluyen la suma de sustancias relacionadas con hidromorfona conocidas, sustancias relacionadas con naloxona conocidas y sustancias desconocidas y es por tanto equivalente a la expresión "sustancias totales relacionadas con hidromorfona y naloxona".

Expresiones como "menos de aproximadamente un 4% de sustancias relacionadas con hidromorfona y naloxona, o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas" o "menos de aproximadamente un 3% de sustancias relacionadas con hidromorfona y naloxona o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas", etc. indican que la cantidad de sustancias totales según se ha descrito en el párrafo anterior es menor que por ejemplo un 4% ó 3% en peso basándose en la cantidad total del ingrediente activo que está presente en cantidades menores (es decir hidromorfona o naloxona), o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que está presente en la composición farmacéutica en la cantidad menor. De este modo, si una composición farmacéutica comprende HCl de hidromorfona y HCl de naloxona en una relación en peso de 1:2, la cantidad de sustancias totales se calcula a partir de la suma de sustancias relacionadas con HCl de hidromorfona conocidas, sustancias relacionadas con HCl de naloxona conocidas y sustancias desconocidas, que a continuación se referencia a la cantidad de HCl de hidromorfona. Si una composición farmacéutica comprende HCl de hidromorfona y HCl de naloxona en una relación en peso de 2:1, la cantidad de sustancias totales se calcula a partir de la suma de sustancias relacionadas con HCl de hidromorfona conocidas, sustancias relacionadas con HCl de naloxona conocidas y sustancias desconocidas, que a continuación se referencia a la cantidad de HCl de naloxona.

Las "sustancias relacionadas con hidromorfona conocidas" incluyen n-óxido de hidromorfona, noroximorfona, seudohidromorfona.

Las "sustancias relacionadas con naloxona conocidas" incluyen noroximorfona, 10a-hidroxi naloxona, 7,8-didehidronaloxona, seudonaloxona, 3-o-alilnaloxona.

5 Expresiones como "menos de un 4% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona, o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" o "menos de un 3% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona, o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" etc. indican que la cantidad de sustancias relacionadas con hidromorfona conocidas es menor que por ejemplo un 4% ó 3% de sustancia relacionada con hidromorfona, conocida, en peso, sobre la base de la cantidad total de hidromorfona, o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición.

10 Expresiones como "menos de un 4% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona, o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" o "menos de un 3% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona, o con sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" etc. indican que la cantidad de sustancias conocidas relacionadas con naloxona es menor que por ejemplo un 4% ó 3,0% de sustancia conocida relacionada con naloxona en peso, sobre la base de la cantidad total de naloxona, o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición.

15 Para evaluar la estabilidad una composición farmacéutica se puede someter a condiciones de estrés tal como se ha menciona antes y determinar la cantidad de sustancias relacionadas con hidromorfona y/o naloxona totales. A continuación, se determina la cantidad de sustancias relacionadas con hidromorfona y/o naloxona totales para una composición farmacéutica idéntica que no ha sido sometida a condiciones de estrés. Esta composición es considerada como una composición de referencia. La detección de "sustancias relacionadas con hidromorfona y/o naloxona totales" se realiza típicamente mediante análisis HPLC utilizando por ejemplo columnas CAT. Se determina a continuación la cantidad de las sustancias que incluyen la cantidad de sustancias desconocidas calculando el área bajo los picos respectivos en el cromatograma. La identidad de las sustancias se puede determinar realizando el mismo análisis con sustancias de referencia puras conocidas. En un aspecto adicional la presente invención tiene como objetivo proporcionar composiciones farmacéuticas que, después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, poseen menos de un 4%, menos de un 3%, menos de un 2%, menos de un 1%, menos de un 0,5%, menos de un 0,2% o incluso menos de un 0,1% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En un aspecto adicional la presente invención tiene por objetivo proporcionar composiciones farmacéuticas que, después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, posean menos de un 1%, por ejemplo menos de un 0,5%, menos de un 0,4%, menos de un 0,3%, menos de un 0,2%, menos de un 0,1% o incluso menos de un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de un 1%, por ejemplo menos de un 0,5% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Las condiciones de almacenamiento de estrés pueden ser las mismas que se han mencionado antes. Por lo tanto, las condiciones de estrés típicas se pueden referir a un almacenamiento durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis meses a 25°C y 60% de RH, a 30°C y 65% de RH o a 40°C y 75% de RH.

30 Por lo tanto, una composición farmacéutica se considerará como estable si después de estar sometida a condiciones de estrés, no tiene más de aproximadamente un 4%, por ejemplo no más de aproximadamente un 3%, preferentemente no más de aproximadamente un 2%, más preferentemente no más de aproximadamente un 1% y aún más preferentemente no más de aproximadamente un 0,5% de sustancias relacionadas con hidromorfona y/o naloxona.

35 En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 45 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- 50 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos un mes, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

55 En otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos dos meses, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

5

10 Aún en otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos cinco meses, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

15

20

En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos un mes tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

30

En otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos dos meses posee menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

35

40

Todavía en otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos cinco meses posee menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de

45

50

aproximadamente un 1% de sustancias totales, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- 10 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos un mes, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- 20 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos dos meses, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- 30 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos cinco meses, tiene menos de aproximadamente un 4,0%, por ejemplo menos de aproximadamente un 3,0%, preferentemente menos de aproximadamente un 2,0% y más preferentemente menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5% o incluso menos de aproximadamente un 0,2% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

35 En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a. al menos un material de liberación prolongada;
- 40 b. al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- c. la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos un mes posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45

50 En otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 5
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos dos meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

Todavía en otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 15
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa durante al menos cinco meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 25
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos un mes posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 En otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 40
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
 - c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos dos meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aún en otra realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 50
- a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde

- 5 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 30°C y 65% de humedad relativa durante al menos cinco meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización adicional de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 10 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- 15 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos un mes posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- 25 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos dos meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30

En una realización de este cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 35 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento a 40°C y 70% de humedad relativa durante al menos cinco meses posee menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y menos de aproximadamente un 1%, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o incluso menos de aproximadamente un 0,05% de sustancias conocidas relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40

45 Más adelante se describirá cómo se pueden elaborar composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de hidromorfona y naloxona que son estables. Resultará evidente a partir de esta descripción que la selección de diluyentes anhidros y la elección del lubricante pueden constituir unos medios de influir positivamente en la estabilidad. El tratamiento térmico puede mejorar la estabilidad física tal como la robustez y la dureza.

Según lo mencionado anteriormente, en un quinto aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 50 a) al menos un material de liberación prolongada;

- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

5 En una primera variante de este quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 10 c) en donde el por lo menos un material de liberación prolongada y la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, se combinan de manera que se forma la matriz de liberación prolongada; y
- d) en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

En una segunda variante de este quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada, que comprende al menos:

- 15 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma;
- c) en donde el por lo menos un material de liberación prolongada, la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, se combinan de manera que se forma una matriz de liberación prolongada;
- 20 d) en donde la matriz de liberación prolongada está tratada térmicamente;
- e) en donde al menos un material de liberación prolongada se aplica en forma de un recubrimiento de liberación prolongada que se dispone sobre la matriz de liberación prolongada; y
- f) en donde la composición está opcionalmente curada.

25 El recubrimiento de liberación prolongada o bien puede disponerse sobre cada matriz de liberación prolongada, si la matriz de liberación prolongada se elabora en forma de multiparticulados tales como gránulos, o bien puede disponerse sobre la formulación que comprende la matriz de liberación prolongada si por ejemplo, los multiparticulados de la matriz de liberación prolongada, tales como gránulos, están comprimidos en un comprimido. El recubrimiento se dispondrá a continuación sobre la formulación monolítica.

30 Las anteriores composiciones farmacéuticas tratadas térmicamente pueden proporcionarse preferentemente en forma de multiparticulados o mini-comprimidos que se usan para rellenar cápsulas.

El tratamiento térmico se puede llevar a cabo de manera que la dureza/resistencia a la rotura de la composición farmacéutica aumente para la composición tratada térmicamente con respecto a la no tratada térmicamente. Mediante el tratamiento térmico de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se pueden obtener composiciones con dureza/resistencia a la rotura, mejorada, proporcional al peso, tamaño y forma del comprimido. El tratamiento térmico puede mejorar la estabilidad física, por ejemplo la robustez y la dureza, y en algunos casos, aunque no en todos, también influir positivamente en la estabilidad química. Según se mostrará más adelante, el tratamiento térmico puede tener un efecto sobre las propiedades de liberación *in vitro*. De este modo, el tratamiento térmico puede además reducir la liberación *in vitro* en comparación con una composición no tratada térmicamente. Sin embargo, después del tratamiento térmico durante períodos de tiempo relativamente cortos (por ejemplo, 30 minutos a 55°C) la velocidad de liberación *in vitro* no cambiará más tras un tratamiento térmico adicional, es decir, permanece sustancialmente igual. Además se observa que dichas composiciones tratadas térmicamente, cuando son sometidas a condiciones de estrés, tendrán sustancialmente la misma velocidad de liberación *in vitro* que la misma composición tratada térmicamente que no haya sido sometida a condiciones de estrés. De manera similar, dichas composiciones tratadas térmicamente poseerán menos de aproximadamente un 4% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona y/o naloxona y menos de aproximadamente un 1% de sustancia conocida relacionada con hidromorfona o con naloxona tras un almacenamiento bajo condiciones de estrés.

El tratamiento térmico tendrá un efecto positivo en la estabilidad física, tal como se puede deducir a partir de una aparición reducida de, por ejemplo, grietas, y una mejora de la integridad de la formulación. Esto debería ayudar a garantizar un comportamiento de liberación reproducible, también en escenarios *in vivo*, en la medida en la que se minimizarán cambios debidos, por ejemplo, a una superficie alterada, que se producen como consecuencia de grietas.

Además, el tratamiento térmico en general mejora la dureza de la formulación, en caso de una formulación de matriz de liberación prolongada, por lo general en aproximadamente 3 a aproximadamente 7 kP, tal como aproximadamente 6 kP, con respecto a un valor total de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 kP, por ejemplo aproximadamente 11 kP. Habitualmente, la dureza se somete a prueba utilizando un dispositivo de pruebas de resistencia mecánica, tal como un dispositivo de pruebas Holland C50 de dureza de comprimidos. Se someten a prueba 10 comprimidos para proporcionar un valor medio cada 15-20 minutos durante la pasada de compresión.

La expresión "tratamiento térmico" se refiere a un tratamiento térmico bajo cualquiera o ambas de un aumento de temperatura durante un período de tiempo prolongado. Típicamente, el tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 95°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas. Típicamente las condiciones del tratamiento térmico pueden ser por lo tanto un tratamiento durante al menos aproximadamente 15 min, al menos aproximadamente 30 min, al menos aproximadamente 45 min, al menos aproximadamente 60 min, al menos aproximadamente 75 min, al menos aproximadamente 90 min, al menos aproximadamente 120 min, al menos aproximadamente 150 min, al menos aproximadamente 180 min o al menos aproximadamente 240 min a aproximadamente al menos 30°C, a aproximadamente al menos 40°C, a aproximadamente al menos 50°C, a aproximadamente al menos 60°C o a aproximadamente al menos 80°C con humedad ambiente. Las condiciones del tratamiento térmico se pueden seleccionar de acuerdo con los materiales de la matriz de liberación controlada específicos que se utilicen. En general, la temperatura será aproximadamente la temperatura de fusión y/o de ablandamiento de los materiales de matriz de liberación controlada que se estén utilizando. Por lo tanto, dichas condiciones pueden garantizar que los materiales de la matriz de liberación prolongada son suficientemente blandos para movilizarse y para rellenar poros en la matriz de liberación prolongada y/o, por ejemplo, gránulos comprimidos. En el caso de formulaciones que utilizan, por ejemplo, polímeros hidrófobos, tales como etil celulosa, y alcoholes grasos, tales como alcohol estearílico o cetostearílico, puede ser adecuada una temperatura de aproximadamente 55°C. En general, un tratamiento térmico durante al menos 30 minutos a 55°C puede ser suficiente para garantizar la estabilidad física.

El tratamiento térmico se puede llevar a cabo en un horno de convección, en un horno abierto, al vacío, en el tambor de recubrimiento usando calor convencional, microondas y cualesquiera otras fuentes de calor. El tratamiento térmico en un tambor de recubrimiento puede ser el preferido. Si las composiciones farmacéuticas comprenden un recubrimiento de liberación prolongada o bien solo o bien además de una matriz de liberación controlada, el tratamiento térmico de dichos recubrimientos de liberación controlada también se designa como curado el cual ayuda a la coalescencia, por ejemplo, recubrimientos poliméricos.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada, de acuerdo con algunos aspectos de la invención, pueden comprender una matriz y/o recubrimiento de liberación prolongada que garantice la liberación prolongada de los ingredientes activos y/o pueden basarse alternativamente en un recubrimiento para comunicar propiedades de liberación controlada. En el caso de un recubrimiento de liberación prolongada, los activos pueden estar dispuestos en estructuras de tipo perla, tales como perlas non-pareil o gránulos o se pueden incorporar en gránulos o esferoides extruidos que, por sí mismos, no proporcionan una liberación prolongada. El recubrimiento de liberación prolongada se estratifica a continuación sobre ellas.

Si se usa un recubrimiento de liberación prolongada, el mismo se puede estratificar sobre matrices de liberación prolongada individuales, tales como gránulos o mini-comprimidos, o se puede estratificar sobre una formulación monolítica, tal como comprimidos o mini-comprimidos, que se obtienen mediante compresión de gránulos de matriz de liberación prolongada.

Si se usa el recubrimiento de liberación prolongada, la composición de liberación prolongada se puede curar opcionalmente con el objeto de mejorar la coalescencia del recubrimiento y de esa manera mejorar la estabilidad y la integridad del recubrimiento. Las condiciones de curado pueden ser las mismas que se describieron anteriormente para recubrimientos. El curado puede además ralentizar las propiedades de liberación. Una etapa de curado de aproximadamente 20 minutos a 30 minutos, a aproximadamente 50° a 100°, puede ser suficiente para ralentizar la liberación de manera que no cambie sustancialmente después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés, en la medida en la que las propiedades del recubrimiento ya no cambiarán sustancialmente.

Las composiciones farmacéuticas, de acuerdo con la invención, también pueden comprender una matriz de liberación prolongada con uno o más recubrimientos de liberación prolongada sobre ella.

Adicionalmente, las composiciones de liberación prolongada que comprenden una matriz de liberación prolongada o un recubrimiento de liberación prolongada, pueden comprender por ejemplo, una fracción de al menos uno o ambos de los agentes farmacéuticamente activos en forma de liberación inmediata. Dicha fase de liberación inmediata, la cual puede responder por el 30% de la cantidad total del(de los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) que está(n) presentes en la composición, puede garantizar un inicio temprano de la eficacia terapéutica.

Las composiciones de liberación prolongada, de acuerdo con la invención, se pueden formular en diferentes formas de dosificación. Por ejemplo, las composiciones de liberación prolongada pueden adoptar la forma de comprimidos o mini-comprimidos. Los comprimidos pueden ser un comprimido monolítico que comprenda por ejemplo una matriz de

liberación prolongada continua. Sin embargo, los comprimidos o mini-comprimidos también se pueden realizar a partir de multiparticulados que se prensen para obtener comprimidos. Dichos multiparticulados pueden por ejemplo, comprender una matriz de liberación prolongada opcionalmente con una fase de liberación inmediata o esferas cargadas activas con un recubrimiento de liberación prolongada y opcionalmente una fase de liberación inmediata sobre ellas. La forma de dosificación también puede adoptar la forma de dichos multiparticulados por ejemplo, gránulos o mini-comprimidos con los cuales se puede rellenar una cápsula.

Las velocidades de liberación *in vitro* de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se escogerán de manera que se logre una eficacia terapéutica in vivo durante preferentemente al menos doce horas y en algún caso incluso hasta veinticuatro horas. Dichas composiciones se pueden describir como formulaciones de “dos veces al día” o “una vez al día”, ya que se pueden administrar con dicho régimen.

Una realización preferida de todas las realizaciones y aspectos según lo descrito anteriormente (en particular de las realizaciones del primer, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto de la invención), las composiciones farmacéuticas pueden comprender una matriz de liberación prolongada y un recubrimiento de liberación prolongada. Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con el primer aspecto hasta el quinto aspecto, pueden comprender hidromorfona y naloxona o la sal o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas en las relaciones y cantidades mencionadas anteriormente. En las realizaciones de los aspectos de la invención mencionados anteriormente, la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se pueden combinar por tanto con un material de liberación prolongada, de manera que se forme una matriz de liberación prolongada sobre la cual a continuación se dispone un recubrimiento de liberación prolongada. El recubrimiento de liberación controlada se puede disponer sobre formulaciones individuales de la matriz de liberación controlada de modo que se obtiene una formulación multiparticulada. Estos multi-particulados pueden actuar como rellenos directamente de cápsulas o se pueden mezclar con otros excipientes para obtener una forma de dosificación. En otras realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada puede adoptar la forma, por ejemplo, de gránulos que se prensan en mini-comprimidos o una forma de dosificación monolítica tal como comprimidos, sobre los cuales a continuación se dispone el recubrimiento de liberación prolongada. La fabricación de la matriz de liberación prolongada se puede abordar preferentemente utilizando un método anhidro como se describe más adelante. La fabricación de una matriz de liberación prolongada de una manera anhidra, tendrá un efecto beneficioso sobre la estabilidad química tal como se expresa, por ejemplo, a través de un perfil de liberación *in vitro* sustancialmente igual después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés. El tratamiento térmico influirá beneficiosamente en la estabilidad física. Un carácter multiparticulado puede tener efectos positivos de los efectos de los alimentos al producirse la administración.

El material de liberación prolongada puede ser cualquier material del cual se sepa que tiene la capacidad de comunicar propiedades de liberación controlada en el agente activo, cuando se formula en una matriz de liberación prolongada.

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

Los materiales prolongados también pueden incluir ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, polietilenglicoles, ceras y aceites minerales. Los ácidos grasos y los alcoholes grasos preferidos son aquellos con una cadena de C₁₀ a C₃₀, preferentemente con una cadena de C₁₂ a C₂₄ y más preferentemente con una cadena de C₁₄ a C₂₀ ó una cadena de C₁₆ a C₂₀. Pueden preferirse materiales tales como alcohol estearílico, alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, alcohol miristílico y polialquilenglicoles. Las ceras se pueden seleccionar de ceras naturales y sintéticas, tales como cera de abejas y cera de carnauba. Los aceites pueden ser aceites vegetales e incluyen por ejemplo aceite de ricino.

Los materiales de matriz de liberación prolongada que se pueden considerar en el contexto de la presente invención también se pueden seleccionar de éteres de celulosa.

La expresión “éteres de celulosa” comprende polímeros derivados de celulosa derivatizados con al menos grupos alquilo y/o hidroxialquilo, los cuales pueden ser hidrófilos o hidrófobos.

Por ejemplo, el material de matriz de liberación prolongada puede ser una hidroxialquilcelulosa hidrófila, tal como hidroxil (C1 – C6) alquil celulosas, tal como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y particularmente de forma preferente hidroxietilcelulosa.

Los ejemplos de éteres de celulosa hidrófoba incluyen por ejemplo, etil celulosa. Puede preferirse el uso de etil celulosa. Los éteres de celulosa hidrófoba tales como etil celulosa pueden resultar particularmente adecuados para comunicar a composiciones farmacéuticas, resistencia al alcohol.

Un material particularmente apropiado para formulas de matriz de liberación prolongada, de acuerdo con la presente invención, se puede seleccionar del grupo de las resinas acrílicas. Dichas resinas acrílicas se pueden realizar a partir de (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos.

Existen varios tipos de (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos disponibles, los cuales se pueden caracterizar de acuerdo con la naturaleza de sus residuos, tales como (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos neutros, (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos con residuos aniónicos o copolímeros de ésteres de ácidos (met)acrílicos con residuos catiónicos.

5 Los (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos 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 ácidos (met)acrílicos neutros pueden comprender 20 a 40% en peso de acrilato de etilo y 60 a 80% en peso de metacrilato de metilo. Dichos polímeros por ejemplo están disponibles bajo el nombre comercial Eudragit[®] NE, el cual es un copolímero de 30% en peso de acrilato de etilo y 70%
10 en peso de metacrilato de metilo. Este polímero se proporciona habitualmente en forma de dispersión acuosa a entre el 30% y el 40% (Eudragit[®] NE 30 D, Eudragit[®] NE 40 D o Eudragit[®] NM 30 D).

15 Los (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos con residuos aniónicos funcionales pueden ser (co)polímeros de ácido (met)acrílico que tienen 25 a 95% en peso de ésteres alquílicos C₁ a C₄ radicalmente polimerizados de ácido acrílico o metacrílico y 5 a 75% en peso de monómeros de metacrilato con un grupo aniónico en el residuo alquílico. Los ésteres alquílicos C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico nuevamente son 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 residuo alquílico puede ser por ejemplo, ácido acrílico y preferentemente ácido metacrílico. Dichos 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 ó 60 a 40% en peso de acrilato de etilo. Estos tipos de
20 polímeros están disponibles como Eudragit[®] L100 / Eudragit[®] L 12.5 ó Eudragit[®] L 100-55 / Eudragit[®] L 30 D-55, respectivamente.

25 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).

30 Los (co)polímeros de ácido (met)acrílico con un grupo funcional aniónico pueden también comprender 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo. Estos tipos de polímeros habitualmente están 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, el cual comprende típicamente 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. De este modo, 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. Se proporciona habitualmente como una dispersión al 30% (Eudragit[®] FS 30 D).

35 Los (co)polímeros de ácidos (met)acrílicos con grupos catiónicos funcionales pueden ser copolímeros de ácido metacrílico con grupos amino terciarios. Dichos polímeros pueden comprender 30% a 80% en peso de ésteres alquílicos C₁-C₄ radicalmente polimerizados de ácido acrílico o ácido metacrílico y 70 a 20% en peso de monómeros de metacrilato con un grupo amino terciario en el resto alquílico.

40 Se dan a conocer monómeros adecuados con un grupo amino terciario funcional por ejemplo en el documento US 4.705.695, columna 3, línea 64 a columna 4, línea 13. 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, dimetilamino-2,2-dimetil-propilmetacrilato, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo y dietilamino-2,2-dimetilpropilmetacrilato. Es particularmente apropiado 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 del 70 al 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 un 25% en peso de metacrilato de metilo, un 25% en peso de metacrilato de butilo y un 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo. Otro polímero común comercialmente disponible, Eudragit[®] E PO comprende copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo en una relación de 25:25:50.
45
50

55 Otro tipo de (co)polímeros de ácido (met)acrílico con grupos catiónicos funcionales es (co)polímeros de ácido (met)acrílico con un grupo amino cuaternario. Este tipo de (co)polímeros de ácido (met)acrílico típicamente comprende 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. Dichos 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.

5 Los materiales de la matriz de liberación prolongada que son particularmente apropiados 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 usar por ejemplo mezclas de estos tipos de polímeros.

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

10 Sin embargo, también se puede usar 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 apropiado es la combinación de un Eudragit®NE junto con etil celulosa. Otro material de liberación prolongada que se puede usar para la presente invención puede ser polímeros tales como óxido de polietileno.

15 En relación con los óxidos de polietileno, se pueden usar particularmente aquellos óxidos de polietileno con un peso molecular en el intervalo de 1×10^5 - 5×10^5 .

Los materiales de liberación prolongada que son particularmente apropiados 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 por ejemplo usar mezclas de estos tipos de polímeros.

20 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. También se puede usar una mezcla de estos tipos de polímeros.

25 El uso de (co)polímeros de ácido (met)acrílico puede ser particularmente apropiado para aumentar la dureza/resistencia a la rotura tras un tratamiento térmico.

Sin embargo, también se puede usar 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 hidrófoba. Un ejemplo particularmente apropiado es la combinación de un Eudragit®NE junto con etil celulosa. Otro ejemplo es una mezcla de éter de celulosa, tal como éteres de celulosa hidrófobos (por ejemplo etil celulosa) con un alcohol graso (por ejemplo alcohol estearílico). Una mezcla de (co)polímeros de ácido (met)acrílico, tales como (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro (por ejemplo Eudragit®NE) y éteres de celulosa, tales como los éteres de celulosa hidrófobos (por ejemplo etil celulosa) también puede comprender un alcohol graso (tal como alcohol estearílico o cetostearílico) como otro material de matriz de liberación prolongada. Dichas mezclas pueden permitir la combinación de características beneficiosas tales como resistencia al alcohol y aumento de la dureza y estabilidad mejorada tras un tratamiento térmico.

30 La cantidad de material(es) de liberación prolongada en la formulación de liberación prolongada puede ser de aproximadamente 5 a 90% en peso, aproximadamente 10 a 70% en peso, aproximadamente 20 a 60% en peso, aproximadamente 20% a aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 25% a aproximadamente 45% en peso y de forma preferente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica. La cantidad de material de liberación prolongada que se incorpora a la composición puede ser una forma de ajustar las propiedades de liberación prolongada. Por ejemplo, si la cantidad de material de liberación prolongada se incrementa, la liberación también se puede prolongar adicionalmente. Las cantidades mencionadas anteriormente se refieren al contenido global de materiales de liberación prolongada en una composición farmacéutica. Estas cantidades se pueden referir de este modo a una mezcla de varios materiales de liberación prolongada tales como un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro, un éter de celulosa hidrófoba y/o un alcohol graso.

45 Si el éter de celulosa está entre los materiales de liberación prolongada, típicamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso, tal como de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 18% en peso o aproximadamente 20% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica.

55 Si el alcohol graso está entre los materiales de liberación prolongada, típicamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 45% en peso,

aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso, tal como de aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso o aproximadamente 25% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica.

- 5 Si el (co)polímero de ácido (met)acrílico está entre los materiales de liberación prolongada, típicamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso, tal como de aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso o
10 aproximadamente 25% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como materiales de relleno, lubricantes, aglutinantes, modificadores de la velocidad de liberación, agentes de anti-pegajosidad, etc.

- 15 Los materiales de relleno, que también se pueden designar como diluyentes, pueden incluir por ejemplo lactosa, preferentemente lactosa, glucosa o sacarosa anhidra, almidones, sus hidrolizados, celulosa microcristalina, *cellatose*, alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles como hidrógeno fosfato de calcio, fosfato dicálcico o tricálcico y combinaciones de dos o más de los materiales de relleno anteriores.

- 20 Se ha observado que la combinación de hidromorfona y naloxona puede ser sensible a la humedad, en particular si se usan éteres de celulosa como material de liberación prolongada. En vista de esta situación, puede preferirse el uso de materiales de relleno que no conlleven humedad, por ejemplo en forma de agua. En realizaciones preferidas, se pueden usar de este modo, materiales de relleno anhidros tales como lactosa anhidra.

Los lubricantes pueden incluir sílice altamente dispersa, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio, grasas como aceite de ricino hidratado, estearil fumarato sódico y combinaciones de dos o más de los lubricantes mencionados.

- 25 Puede preferirse el uso de una combinación de estearato de magnesio y talco, como lubricantes. Se ha descubierto que si se escogen cantidades apropiadas de estos lubricantes, se pueden mejorar por ejemplo las propiedades de flujo de gránulos usados para la compresión.

- 30 De este modo, puede preferirse el uso de una cantidad de lubricante de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso, tal como de aproximadamente 1,0% en peso, aproximadamente 1,1% en peso, aproximadamente 1,2% en peso, aproximadamente 1,3% en peso, aproximadamente 1,4% en peso, aproximadamente 1,5% en peso, aproximadamente 1,6% en peso, aproximadamente 1,7% en peso, aproximadamente 1,8% en peso, aproximadamente 1,9% en peso o aproximadamente 2,0% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica. Puede preferirse una cantidad de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 1,25% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica,
35 particularmente si se usan estearato de magnesio y talco. Las cantidades mencionadas anteriormente se refieren a la cantidad de todos los lubricantes (es decir, incluyendo mezclas) en la composición.

Los aglutinantes pueden incluir hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa, pirrolidona polivinílica, carbopol, y combinaciones de los mismos.

- 40 Puede preferirse el uso de HPC como aglutinante, ya que esta puede influir positivamente en la dureza de los comprimidos.

- 45 De este modo, puede preferirse el uso de una cantidad de aglutinante de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 2% a aproximadamente 9% en peso, aproximadamente 3% a aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 3% a aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 4% a aproximadamente 5% en peso, tal como de aproximadamente 4,0% en peso, aproximadamente 4,1% en peso, aproximadamente 4,2% en peso, aproximadamente 4,3% en peso, aproximadamente 4,4% en peso, aproximadamente 4,5% en peso, aproximadamente 4,6% en peso, aproximadamente 4,7% en peso, aproximadamente 4,8% en peso, aproximadamente 4,9% en peso o aproximadamente 5,0% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica. Puede preferirse una cantidad de aproximadamente 4,4% a aproximadamente 5,0% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica,
50 particularmente si se usa HPC como aglutinante. Las cantidades mencionadas anteriormente se refieren a la cantidad de todos los aglutinantes (es decir, incluyendo mezclas) en la composición.

Puede preferirse no usar povidona como aglutinante.

- 55 Los modificadores de la velocidad de liberación son excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales se pueden usar para ajustar la liberación que de otro modo se obtendría usando los materiales de liberación prolongada, por ejemplo, para acelerar la liberación o ralentizarla más. Dichos modificadores de la liberación pueden ser sustancias hidrófilas tales como polietilenglicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares, o sustancias hidrófobas

tales como aceites, ceras y similares. Otros modificadores de la liberación pueden incluir algunos de los (co)polímeros de ácido (met)acrílico mencionados anteriormente, tales como polímeros del tipo Eudragit® RLPO o gomas tales como goma de xantano.

5 Puede preferirse modificadores de la velocidad de liberación tales como los polímeros del tipo Eudragit®RLPO, la hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular tal como Hipromelosa K100M o goma de xantano.

10 Dichos modificadores de la velocidad de liberación pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 2% a aproximadamente 19% en peso, aproximadamente 3% a aproximadamente 18% en peso, aproximadamente 4% a aproximadamente 17% en peso, aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso, tal como de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 9% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 11% en peso, aproximadamente 12% en peso, aproximadamente 13% en peso, aproximadamente 14% en peso o aproximadamente 15% en peso, basándose en el peso de la composición farmacéutica. Las cantidades mencionadas anteriormente se refieren a la cantidad de todos los modificadores de la velocidad de liberación (es decir, incluyendo mezclas) en la composición.

15 Se comprenderá que las funciones de los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden solaparse. Por ejemplo, un agente esferonizante tal como celulosa microcristalina, también se puede usar como material de relleno, si se escogen las cantidades apropiadas. Además, la HPMC no sólo puede actuar como agente modificador de la velocidad de liberación, sino también como aglutinante si por ejemplo, se usa en fórmulas de liberación prolongada con un recubrimiento.

20 Los recubrimientos de liberación prolongada se pueden realizar a partir de materiales que son comunes en la técnica.

De este modo, pueden seleccionarse de entre, por ejemplo, materiales de liberación prolongada seleccionados, por ejemplo, de entre (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; (iii) alcohol polivinílico o (iv) mezclas de los mismos. Pueden preferirse los representantes hidrófobos de los grupos antes mencionados. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución o dispersión acuosa u orgánica.

25 En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación controlada se deriva de una dispersión acuosa del material de liberación controlada hidrófobo. La composición recubierta a continuación se puede curar.

En realizaciones preferidas, los recubrimientos de liberación controlada incluyen un plastificante tal como aquellos descritos más adelante en el presente documento.

30 En ciertas realizaciones, se puede recubrir con una cantidad de material de recubrimiento que sea suficiente para obtener un nivel de ganancia en peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% por ejemplo aproximadamente 2 a aproximadamente 15% y preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10%, tal como 6%, 7%, 8% ó 9%, con el objeto de obtener suficiente prolongación de la liberación desde la formulación.

35 Los polímeros y materiales celulósicos, incluyendo alquil celulosas son materiales de liberación prolongada bien adecuados para recubrir sustratos, por ejemplo, perlas, gránulos, comprimidos, etc. de acuerdo con la invención. Simplemente, a modo de ejemplo, un polímero alquil celulósico preferido es etil celulosa.

40 Una dispersión acuosa disponible comercialmente de etil celulosa es Aquacoat®, tal como Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat se prepara disolviendo la etil celulosa en un disolvente orgánico inmiscible con agua y a continuación emulsionando la misma en agua, en presencia de un tensoactivo y un estabilizador. Después de la homogeneización para generar gotitas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un seudolátex.

45 Otra dispersión acuosa de etil celulosa está disponible comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este producto se prepara incorporando plastificante en la dispersión durante el proceso de elaboración. Se prepara una fusión en caliente de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) y estabilizante (ácido oleico) como una mezcla homogénea, la cual continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre sustratos.

50 En otra realización de la presente invención, el material de recubrimiento de liberación prolongada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, aunque sin limitaciones, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácidos metacrílicos y acrílicos, con un bajo contenido de grupos amónicos

cuaternarios. Los ejemplos típicos incluyen Eudragit® RS30D, el cual es un polímero de metacrilato de amonio de baja permeabilidad y Eudragit®RL30D, el cual es un polímero de metacrilato de amonio de alta permeabilidad. Eudragit RL y Eudragit RS son hinchables con agua y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros depende del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit RL y RS son independientes del pH.

5 Los recubrimientos acrílicos pueden comprender una mezcla de dos lacas de resina acrílica, comercialmente disponibles en Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit®RL30D y Eudragit®RS30D, respectivamente. Las dispersiones de Eudragit®RL/RS de la presente invención se pueden mezclar entre sí en cualquier relación deseada, con el objeto de obtener finalmente una formulación de liberación prolongada que tenga un perfil de disolución deseable.

10 Otros polímeros que se pueden usar como materiales de recubrimiento de liberación prolongada, si se aplican en cantidades suficientes son por ejemplo, polímeros hidrófilos tales como la hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos antes mencionados también se pueden aplicar en combinación. Además, es posible influir en las propiedades de liberación de una forma de dosificación aumentando la cantidad del material de recubrimiento y de ese modo, el grosor del recubrimiento.

15 En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material de liberación controlada hidrófobo, la inclusión de una cantidad efectiva de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo puede además mejorar las propiedades físicas del recubrimiento de liberación prolongada. Por ejemplo, debido a que la etil celulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta, y no puede formar películas flexibles bajo condiciones normales de recubrimiento, puede preferirse la incorporación de un plastificante en un recubrimiento de etil celulosa que contiene un recubrimiento de liberación prolongada, antes de usar el mismo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, de la forma más frecuente de aproximadamente 1 a 20 aproximadamente 50% en peso del agente filmógeno.

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

30 Los ejemplos de plastificantes apropiados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, aunque sin limitaciones, ésteres de ácidos cítricos tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilén glicol. Otros plastificantes que se ha comprobado que son apropiados para aumentar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como las soluciones de laca Eudragit®RL/RS, incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina.

A continuación se describe cómo se puede componer una matriz de liberación prolongada que se puede usar para todos los aspectos y variantes de la invención.

35 Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como primera opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- 40 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combina con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

45 Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como segunda opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 50 c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combina con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como tercera opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 5
- a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

10 Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como cuarta opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 15
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

20 Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como quinta opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 25
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

30 Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como sexta opción, la cual puede ser particularmente preferida, una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 35
- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

Por lo tanto, la invención para todos sus aspectos y variantes considera como séptima opción una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- 40
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 45

Los materiales de liberación prolongada se pueden utilizar en las cantidades arriba mencionadas.

En una primera realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica se trata térmicamente según se ha descrito anteriormente.

5 De forma adicional o alternativa a esta primera realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica puede comprender un material de relleno anhidro tal como lactosa anhidra.

De forma adicional o alternativa a esta primera y segunda realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica puede comprender estearato de magnesio y/o talco en las cantidades arriba mencionadas.

De forma adicional o alternativa a esta primera, segunda y tercera realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica puede comprender HPC en las cantidades arriba mencionadas.

10 De forma adicional o alternativa a esta primera, segunda, tercera y cuarta realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica puede comprender HPC en las cantidades arriba mencionadas.

De forma adicional o alternativa a esta primera, segunda, tercera, cuarta y quinta realización de la primera a la séptima opción, la composición farmacéutica puede comprender un recubrimiento adicional de liberación prolongada. Dicho recubrimiento puede comprender preferentemente etil celulosa como material de recubrimiento de liberación controlada.

15 Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la primera a la séptima opción pueden comprender hidromorfona y naloxona o una sal o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas en las relaciones y cantidades arriba mencionadas. Además pueden proporcionar los datos de liberación *in vitro* arriba mencionados y resistencia al alcohol según se ha descrito más arriba. Además, estas composiciones pueden proporcionar estabilidad al almacenamiento. También pueden tener un carácter multiparticulado. Además pueden proporcionar los parámetros farmacocinéticos que se mencionan en la presente descripción.

20 En uno de los intentos para lograr velocidades de liberación *in vitro* específicas, se pueden usar combinaciones de las medidas arriba mencionadas. Por ejemplo, si la liberación desde una matriz de liberación prolongada se considera demasiado rápida, se puede aplicar adicionalmente un recubrimiento de liberación prolongada. De forma adicional o alternativa, se pueden añadir materiales de matriz de liberación prolongada adicionales tales como polímeros hidrófobos, prefiriéndose la etil celulosa, y/o alcoholes grasos a gránulos que ya comprenden una matriz de liberación prolongada y a continuación comprimir estos gránulos conjuntamente con los materiales de matriz de liberación prolongada adicionales en por ejemplo comprimidos. En una realización preferida, dichas formulaciones de matriz de liberación controlada se recubren con dichas formulaciones de matriz de liberación controlada y a continuación se usan como formulación multiparticulada.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención según se describe en la presente se pueden formular para proporcionar una AUCt media de aproximadamente 1.162 h*pg/ml por mg a aproximadamente 2.241 h*pg/ml por mg y preferentemente de aproximadamente 1.328 a aproximadamente 2.075 h*pg/ml por mg de cantidad de hidromorfona administrada y una Cmax media de aproximadamente 122 pg/ml a aproximadamente 234 pg/ml y preferentemente de aproximadamente 139 a aproximadamente 218 pg/ml por mg de cantidad de hidromorfona administrada y un tmax medio de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4,5 horas, preferentemente de aproximadamente 1,5 hora a aproximadamente 4 horas y más preferentemente de aproximadamente 1,5 hora a aproximadamente 3 horas. Estos valores se refieren preferentemente a una administración de dosis única a sujetos sanos. Preferentemente, la administración se realiza en estado de ayuno. Los valores medios de Cmax, AUCt y tmax se refieren a la media geométrica.

40 El "valor de Cmax" indica la concentración plasmática sanguínea máxima del agente activo hidromorfona.

El "valor de tmax" indica el instante de tiempo en el cual se alcanza el valor de Cmax. En otras palabras, tmax es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima.

45 El valor de "AUC (Área Bajo la Curva)" se corresponde con el área de la curva de concentración. El valor de AUC es proporcional a la cantidad del agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total y por lo tanto es una medida de la biodisponibilidad.

El "valor de AUCt" es el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta la última concentración medible. Los valores de AUCt se calculan habitualmente utilizando el método trapezoidal lineal.

50 Si se miden parámetros farmacocinéticos tales como t_{max} medio, C_{max} y AUCt para sujetos sanos los cuales pueden ser humanos sanos, los mismos se obtienen típicamente midiendo la evolución de valores del plasma sanguíneo a lo largo del tiempo en una población de prueba de aproximadamente 16 a 24 sujetos humanos sanos. Los organismos reguladores tales como la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) o la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aceptarán habitualmente datos obtenidos por ejemplo a partir de 16 ó 24 personas de prueba.

Sin embargo, los ensayos iniciales que involucren menos participantes tales como 8 a 16 participantes también pueden ser aceptables.

5 La expresión sujetos "sanos" en este contexto se refiere a un varón o mujer típico, habitualmente de origen caucásico, con valores promedio con respecto a su altura, peso y parámetros fisiológicos, tales como presión sanguínea etc. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión que se basan en recomendaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y que están de acuerdo con estas últimas. A efectos de la presente invención, se pueden identificar sujetos sanos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión que se reflejan en el Ejemplo 7.

10 Por lo tanto, los criterios de inclusión comprenden por ejemplo una edad entre ≥ 18 y ≤ 45 años; un BMI dentro del intervalo de 19 - 29 kg/m², y dentro del intervalo de peso 60 - 100 kg para los varones y 55 - 90 kg para las mujeres; que las mujeres no sean lactantes, no estén embarazadas, y deben proporcionar una prueba del embarazo negativa de β -hCG en orina a menos de 24 horas antes de recibir la medicación bajo estudio; buena salud en general, evidenciada por una ausencia de hallazgos significativamente anormales en historial médico, examen físico, pruebas clínicas de laboratorio, constantes vitales y ECG, etc.

15 Los criterios de exclusión comprenden, por ejemplo, exposición a cualquier fármaco bajo investigación o placebo dentro de los 3 meses de la primera dosis de la medicación bajo estudio, cualquier enfermedad significativa dentro de los 30 días antes de la primera dosis de la medicación bajo estudio, cualesquiera anomalías clínicamente significativas identificadas en el cribado previo al estudio en relación con el historial médico, el examen físico o análisis de laboratorio, el uso de cualquier medicación sujeta a receta (a excepción de HRT para mujeres postmenopáusicas y medicación anticonceptiva) en los 21 días, o medicación no sujeta a receta incluyendo antiácidos, vitaminas, productos herbarios y/o suplementos minerales en los 7 días, antes de la primera dosis de la medicación bajo estudio, condición médica simultánea de la que se sabe que interfiere con la absorción gastrointestinal del fármaco (por ejemplo, vaciamiento gástrico retardado, síndromes de malabsorción), la distribución (por ejemplo, obesidad), el metabolismo o excreción (por ejemplo, hepatitis, glomerulonefritis), historial de condición médica, o condición médica simultánea, que en opinión del investigador comprometería la capacidad del sujeto de completar el estudio de forma segura, historial de trastornos convulsivos para los cuales el sujeto requirió tratamiento farmacológico, historial actual de fumar más de 5 cigarrillos por día, sujetos con evidencias de historial activo o pasado de abuso de sustancias o alcohol, de acuerdo con criterios de DSM-IV, sujetos que informaron sobre un consumo regular de 2 o más bebidas alcohólicas por día o que presentan niveles de alcohol en la sangre de $\geq 0,5\%$ en el cribado, donación de más de 500 ml de sangre o productos sanguíneos u otra pérdida considerable de sangre en los 3 meses previos a la primera dosis de la medicación bajo estudio, cualesquiera resultados positivos en el cribado previo al estudio en relación con etanol, opiáceos, barbitúricos, anfetaminas, metabolitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas, y cannabinoides en la muestra de orina tomada en el cribado de selección, sensibilidad conocida a hidromorfona, naloxona, o compuestos relacionados, etc. Los datos farmacocinéticos antes mencionados pueden ser obtenibles preferentemente con una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un material de liberación prolongada el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

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

50 Los agentes farmacéuticamente activos pueden preferentemente ser HCl de hidromorfona, y prefiriéndose el HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos agentes activos en las cantidades arriba indicadas y en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol como se describe más adelante.

55 Los datos farmacocinéticos arriba mencionados pueden ser obtenibles incluso más preferentemente con una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un material de liberación prolongada el cual está preferentemente combinado con estos agentes farmacéuticamente activos para formar una matriz de liberación prolongada; en donde la cantidad de hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma o naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente

aceptable de la misma liberada *in vitro* en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado, pH 1,2 utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es:

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

10 Los agentes farmacéuticamente activos pueden preferentemente ser HCl de hidromorfona y prefiriéndose el HCl de naloxona. La composición farmacéutica de liberación prolongada puede comprender estos agentes activos en las cantidades arriba indicadas y en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3. La composición puede ser resistente al alcohol como se describe más adelante.

15 Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada según se menciona más adelante pueden obtenerse utilizando un método que elaboración comprende al menos las etapas de:

- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 20 b) opcionalmente seleccionar gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- c) opcionalmente añadir materiales de liberación prolongada adicionales;
- d) comprimir dichos gránulos de la etapa a), etapa b) o etapa c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en forma de un comprimido,
- e) opcionalmente tratar térmicamente dichos gránulos comprimidos de la etapa d);
- 25 f) opcionalmente disponer un recubrimiento de liberación prolongada o bien sobre los gránulos de la etapa a), b) o c) o bien sobre la composición monolítica obtenida en la etapa d) o e);
- g) opcionalmente curar la composición obtenida.

30 Debe entenderse que al menos la etapa de compresión c) produce una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en forma de un comprimido que comprende una matriz de liberación prolongada. Sin embargo, los gránulos obtenidos en la etapa a) también pueden comprender ya una matriz de liberación prolongada.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada según se ha mencionado en la presente anteriormente también se pueden obtener utilizando un método de elaboración que comprende al menos las etapas de:

- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 35 b) opcionalmente seleccionar gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- c) opcionalmente tratar térmicamente dichos gránulos de la etapa a) o etapa b);
- d) opcionalmente disponer un recubrimiento de liberación prolongada o bien sobre los gránulos de la etapa a), b) o bien c);
- 40 e) opcionalmente curar la composición obtenida.

Los expertos en la materia tienen conocimiento de diferentes medios y métodos para producir gránulos de acuerdo con la etapa a).

45 En una realización, dichos gránulos se pueden producir mediante granulación húmeda o seca. De esta manera, para producir gránulos, la etapa a) puede comprender las siguientes etapas:

- aa) mezclar un material de liberación prolongada con al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- 50 ab) granular en húmedo o en seco dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos, y opcionalmente esferonizarlos,
- ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).

55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir los materiales de relleno, aglutinantes, lubricantes, modificadores de la velocidad de liberación, agentes esferonizantes, agentes de anti-pegajosidad, etc., según se ha mencionado más arriba. Sin embargo, algunos de estos excipientes tales como por ejemplo lubricantes se pueden adicionar en una etapa posterior (véase más adelante).

Hay disponibles tecnologías diferentes para obtener dichos gránulos. Se puede usar, por ejemplo, granulación en tambor o granulación en lecho fluidificado.

De manera alternativa y/o adicional se pueden producir gránulos de acuerdo con la etapa a), comprendiendo las etapas de:

- 5 aa) mezclar un material de matriz de liberación prolongada con al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable,
- ab) extruir dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos,
- ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir los materiales de relleno, aglutinantes, lubricantes, modificadores de la velocidad de liberación, agentes esferonizantes, agentes de anti-pegajosidad, etc, según se ha mencionado más arriba. Sin embargo, algunos de estos excipientes tales como por ejemplo los lubricantes se pueden adicionar en una fase posterior (véase más adelante).

15 Hay disponibles diferentes tecnologías de extrusoras para obtener gránulos extruidos. Por ejemplo, se puede usar una extrusora de tornillo simple o de doble tornillo. Para extrusoras de doble tornillo, se pueden utilizar tornillos en contra-rotación o co-rotativos que opcionalmente tienen medios de paletas.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los gránulos que se pueden producir por extrusión con granulación húmeda se pueden secar antes de mezclarlos con el al menos un agente farmacéuticamente activo.

20 Generalmente, el secado tiene lugar a una humedad en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5,0% a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas. Se puede preferir un secado en humedad ambiente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 90°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas.

25 A continuación, los gránulos se pueden tamizar opcionalmente para seleccionar gránulos de tamaño sustancialmente uniforme. La selección de gránulos de tamaño sustancialmente uniforme antes de comprimirlos puede mejorar las propiedades de liberación prolongada de la composición farmacéutica de liberación prolongada final como la actividad ya se asume entonces que el activo y los gránulos están más uniformemente distribuidos, lo cual puede evitar irregularidades en el perfil de liberación. Los gránulos para los cuales al menos aproximadamente 70%, preferentemente al menos aproximadamente 80%, más preferentemente al menos aproximadamente 90% son de aproximadamente el mismo tamaño medio se considerarán típicamente como de tamaño sustancialmente uniforme.

30 Preferentemente, los gránulos se seleccionan de un tamaño medio en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 2 mm, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm, e incluso más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 600 µm. La selección se puede realizar utilizando un tamiz con un tamaño de malla apropiado.

35 En algunas realizaciones, los gránulos se pueden moler antes de seleccionarlos por su tamaño. La molienda puede tanto aumentar el rendimiento de la etapa de selección como mejorar la idoneidad de los gránulos para la subsiguiente etapa de compresión. Para la molienda se puede usar por ejemplo un molino de martillo rotatorio o molino cónico de dirección superior/inferior.

40 Aún cuando se pueden producir gránulos por granulación en húmedo, pueden preferirse las etapas y los métodos de fabricación anhidra tales como extrusión anhidra, al menos cuando se vayan a incluir hidromorfona y naloxona o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas en una matriz de liberación prolongada. La preferencia por etapas y métodos de fabricación anhidra cuando se realiza una matriz de liberación prolongada es porque esta posee un impacto beneficioso sobre la estabilidad química de la hidromorfona o naloxona o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables. Una vez que los agentes activos se han incluido en dicha matriz de liberación prolongada, la aplicación adicional opcional de, por ejemplo, un recubrimiento de liberación prolongada no es necesario que sea de forma anhidra. Se debe entender que la expresión "fabricación anhidra" indica que el proceso que conduce a una matriz de liberación prolongada se puede realizar en ausencia de cantidades sustanciales de agua. Esto no significa que los componentes que se utilizan no comprendan agua de enlace molecular. Por lo tanto, incluso cuando el proceso se realiza de una manera anhidra tal como por extrusión, el clorhidrato de naloxona, por ejemplo, se puede proporcionar como un dihidrato y los materiales de relleno, tales como la lactosa, se pueden proporcionar como lactosa monohidrato

45

50 aún cuando pueda preferirse la lactosa anhidra.

Para comprimir el(los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) con los gránulos, se pueden utilizar equipos típicos de elaboración comprimidos tales como por ejemplo una prensa Fette o Kilian.

Cuando se comprimen gránulos y activo(s), se pueden también incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se utilizan comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se pueden adicionar lubricantes, agentes de anti-pegajosidad, aglutinantes y similares. Para lubricantes, el uso de estearato de magnesio y/o talco en las cantidades antes mencionadas puede ser ventajoso.

- 5 Como se ha mencionado más arriba, las formas de dosificación farmacéuticas de liberación prolongada de acuerdo con la invención se pueden someter adicionalmente a una etapa de tratamiento térmico tal como se ha descrito anteriormente.

El recubrimiento de liberación prolongada se puede producir por métodos comunes en la técnica tales como por pulverización en lecho fluidificado.

- 10 Tal como se ha descrito anteriormente, la invención se refiere en algunas realizaciones a composiciones farmacéuticas orales de liberación prolongada que comprenden hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma en relaciones en peso comprendidas en un intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente de aproximadamente 2:1, 1:1, 1:2 ó 1:3. Se debe entender que particularmente para estas realizaciones, la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma pueden estar comprendidas en distintas composiciones farmacéuticas las cuales se pueden administrar a continuación simultánea o secuencialmente para proporcionar las ventajas de dicha relación fija.
- 15

La invención se ilustra a continuación con respecto a ejemplos específicos. Sin embargo, estos ejemplos no deben considerarse como limitativos.

20 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1:

Se elaboraron comprimidos de la composición como se muestra en la tabla 1.

Comprimidos	F880/99	F880/105	F893/31
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	2,0	2,0	2,0
HCl de naloxona	4,0	4,0	4,0
Alcohol estearílico	25,0	25,0	25,0
Etil celulosa N45	20,0	20,0	---
Lactosa anhidra	76,4	76,4	76,4
Eudragit RSPO*	---	---	20,0
Estearil fumarato de sodio	2,6	2,6	2,6
Hipromelosa K100M	20,0	---	20,0
Goma de xantano 'extra'	---	12,0	---
Total	150,0	142,0	150

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada.

- 25 HCl de hidromorfona y HCl de naloxona se mezclaron con Lactosa anhidra, alcohol estearílico y o bien etil celulosa N45 ó bien Eudragit RSPO como polímero de liberación prolongada en un mezclador de doble cono durante 10 minutos.

Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada.

ES 2 408 343 A2

El perfil de temperatura para la extrusora fue el siguiente:

Tipo de extrusora	Doble tornillo
Zona de calentamiento 1 (zona de alimentación)	25°C
Zona de calentamiento 2	50-55°C
Zona de calentamiento 3	73-83°C
Zonas de calentamiento 5-10	70-80°C
cabezal	50-55

5 La velocidad del alimentador fue de 10-15kg/h. La velocidad del tornillo se fijo a 150-250rpm. El diseño de la placa de matriz permitió la extrusión de múltiples hebras. Se utilizó aire comprimido para enfriar las hebras extruidas sobre cinta transportadora.

Posteriormente, las hebras se molieron para obtener gránulos. Para la molienda, se utilizó un molino Retsch con un tamiz de 1,25 mm. Esto proporcionó una distribución de tamaño sustancialmente unimodal de los gránulos, principalmente en el intervalo de 100 a 600 µm.

10 Los gránulos entonces se mezclaron con estearil fumarato de sodio el cual se incluyó como lubricante. Además, se incluyó hipromelosa K100M como modificador de liberación. Estos componentes se mezclaron durante unos 5 minutos adicionales. Los gránulos entonces se prensaron en comprimidos utilizando una prensa Kilian.

15 Los comprimidos F880/99, F880/105 y F893/31 se analizaron a continuación con respecto a su comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

La liberación *in vitro* se indica como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 2.

Tabla 2

Comprimidos	F880/99		F880/105		F893/31	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 hora	25	24	29	28	25	23
1 hora	37	35	41	40	36	33
2 horas	55	53	59	56	53	49
3 horas	68	66	71	68	65	62
4 horas	78	77	79	77	75	71
5 horas	88	86	86	83	83	79
6 horas	94	92	91	88	89	85
7 horas	97	96	93	91	92	89
8 horas	99	97	96	94	95	92
9 horas	99	98	97	96	97	95

10 horas	99	98	98	97	97	96
11 horas	99	98	99	98	97	96
12 horas	99	98	99	98	97	96

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, HCl 0,1 N sin 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 sin 40% etanol; Los valores son promedios de 6 mediciones.

5 Los comprimidos además se evaluaron con respecto a su resistencia al alcohol. Con este fin las velocidades de liberación *in vitro* se determinaron utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF) con 40% EtOH. Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

Las velocidades de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 3.

Tabla 3

Comprimido	F880/99		F880/105		F893/31	
Medio de disolución	HCl 0,1 N c 40% EtOH		HCl 0,1 N c 40% EtOH		HCl 0,1 N c 40% EtOH	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	0	0	0	0	0	0
30 min	12	11	9	9	12	11
45 min	16	16	23	21	17	16
60 min	21	20	39	36	21	20
90 min	25	24	63	59	25	23
120 min	31	30	83	77	31	29

10 Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, HCl 0,1 N c 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 con 40% etanol; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 2

Se elaboraron comprimidos de la composición como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4

Comprimidos	F880/77	F880/83	F893/89
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	2,0	2,0	2,0
HCl de naloxona	4,0	4,0	4,0
Alcohol estearílico	25,0	25,0	15,0
Etil celulosa N45	20,0	20,0	20
Lactosa anhidra	76,4	76,4	76,4
Estearil fumarato de sodio	2,6	2,6	2,6
Hipromelosa K100M"Extra"	20,0	7,5	12,5
Total	150	142,5	137,5

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico y etil celulosa como polímero de liberación prolongada en un mezclador de doble cono durante 10 minutos.

Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada.

El perfil de temperatura utilizado para la extrusora fue el siguiente:

Tipo de extrusora	Tornillo doble
Zona de calentamiento 1 (zona de alimentación)	25°C
Zona de calentamiento 2	50-55°C
Zona de calentamiento 3	73-83°C
Zonas de calentamiento 5-10	70-80°C
cabezal	50-55

5

La velocidad del alimentador fue de 10-15kg/h. La velocidad del tornillo se estableció en 150-250rpm. El diseño de la placa de matriz permitió la extrusión de múltiples hebras. Se utilizó aire comprimido para enfriar las hebras extruidas sobre una cinta transportadora.

10

Posteriormente, las hebras se molieron para obtener gránulos. Para la molienda, se utilizó un molino Retsch con un tamiz de 1,25 mm. Esto proporcionó una distribución de tamaño sustancialmente unimodal de los gránulos principalmente en el intervalo de 100 a 600 µm.

Los gránulos entonces se mezclaron con estearil fumarato de sodio el cual se incluyó como lubricante. Además, se incluyó hipromelosa K100M como un modificador de liberación. Estos componentes se mezclaron durante 5 minutos adicionales. Los gránulos entonces se prensaron en comprimidos utilizando una prensa Kilian.

15

Los comprimidos F880/77, F880/83 y F880/89 se analizaron a continuación con respecto a su comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

20

Los comprimidos F880/77, F880/83 y F880/89 se evaluaron además con respecto a su resistencia al alcohol. Con este fin las velocidades de liberación *in vitro* se determinaron utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF) con 40% EtOH. Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

25

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en las tablas 5 a 6.

Tabla 5

Comprimidos	F880/77		F880/83		F880/89	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 hora	16	14	25	24	23	20
1 hora	24	22	40	39	35	33
2 horas	38	35	68	67	51	49
3 horas	50	45	87	86	65	63
4 horas	59	54	96	96	78	76
5 horas	68	62	99	99	87	86

ES 2 408 343 A2

6 horas	76	70	100	100	95	93
7 horas	82	77	100	100	96	95
8 horas	87	82	101	100	96	95
9 horas	92	86	101	101	97	96
10 horas	95	90	101	100	96	96
11 horas	97	93	101	101	97	96
12 horas	99	94	102	101	97	96

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones

Tabla 6

Comprimidos	F880/77		F880/83		F880/89	
Medio de disolución	HCl 0,1 N c 40% EtOH		HCl 0,1 N c 40% EtOH		HCl 0,1 N c 40% EtOH	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 minutos	15	14	12	10	10	8
30 minutos	25	22	19	17	16	14
45 minutos	37	34	24	23	21	20
60 minutos	n.d.	n.d.	29	28	25	23
90 minutos	n.d.	n.d.	37	35	32	30
120 minutos	n.d.	n.d.	43	42	38	36

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, HCl 0,1 N c 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 con 40% etanol, n.d. = no determinado; Los valores son promedios de 6 mediciones.

5 **Ejemplo 3:**

Se elaboraron gránulos de la composición como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7

Comprimidos	PN3450	PN3451	PN3452
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,0	4,0	4,0
HCl de naloxona	8,0	8,0	8,0
Hidroxipropil celulosa	5,0	5,0	5,0
Alcohol estearílico	17,5	25,0	25,0
Etil celulosa N45	7,5	10,0	15,0
Lactosa anhidra	46,0	46,0	46,0
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75	0,75
Total	90	100	105

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con Lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada, Estos componentes se mezclaron en un mezclador de doble cono durante 10 minutos.

Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada.

5 El perfil de temperatura fue el siguiente:

Tipo de extrusora	Tornillo doble
Zona de calentamiento 1 (zona de alimentación)	25°C
Zona de calentamiento 2	50-55°C
Zona de calentamiento 3	73-83°C
Zonas de calentamiento 5-10	70-80°C
cabezal	50-55

La velocidad del alimentador fue de 10-15kg/h. La velocidad del tornillo se estableció en 150-250rpm. El diseño de la placa de matriz permitió la extrusión de múltiples hebras. Se utilizó aire comprimido para enfriar las hebras extruidas sobre una cinta transportadora.

10 Los gránulos se molieron y los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos y se trataron térmicamente durante 30 minutos a 55°C.

15 La Figura 1 muestra por ejemplo para el caso de PN3450 que el tratamiento térmico de la matriz prolongada mejora la estabilidad física de la formulación, por ejemplo en cuanto a que se reduce la aparición de grietas y se mejora la integridad del comprimido. Se efectuaron observaciones similares para los otros comprimidos tratados térmicamente mencionados en la presente. Esto puede influir positivamente en las propiedades de liberación *in vitro* de la formulación, particularmente en un escenario *in vivo*, ya que las grietas pueden por ejemplo afectar a las propiedades de liberación de una manera impredecible, por ejemplo, debido a un cambio repentino en la superficie del comprimido. Además, la dureza de los comprimidos se incrementa por lo general en 6 kP a 10 a 11 kP.

20 Los comprimidos PN3450, PN3451 y PN3452 se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

25 Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 9.

Tabla 9

Comprimidos	PN3450		PN3451		PN3452	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	51,50	50,80	40,54	39,69	33,22	32,31
2 horas	68,10	67,60	54,82	53,92	45,89	45,04
3 horas	78,50	78,30	64,22	63,54	54,80	54,05
4 horas	85,50	85,60	71,72	71,11	61,85	61,21
5 horas	90,50	90,70	77,74	77,28	67,57	67,06
6 horas	93,90	94,30	82,11	81,72	72,22	71,97

7 horas	95,90	96,60	85,82	85,65	76,29	75,94
8 horas	96,90	97,90	89,19	89,24	79,75	79,63
9 horas	97,50	98,50	91,82	91,93	82,81	82,73
10 horas	97,50	98,60	93,71	94,04	85,24	85,59
11 horas	97,00	98,30	95,19	95,72	87,60	87,83
12 horas	97,20	98,40	96,54	97,26	89,43	89,91

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Posteriormente, los comprimidos PN3450, PN3451 y PN3452 se colocaron en blísters de PVC y se almacenaron durante 3 meses a 25°C y 60% de RH o durante 1, 2 y 3 meses a 40°C y 75% de RH.

5 Todos los comprimidos se sometieron a prueba o bien inicialmente o bien después de un almacenamiento en relación con las sustancias relacionadas totales.

Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10

Comprimidos	PN3450	PN3450	PN3451	PN3451	PN3452	PN3452
Envase	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
Almacenamiento	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Inicial	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,16%	0,16%
1 mes	---	0,26%	---	0,31%	---	0,33%
2 meses	---	0,28%	---	0,39%	---	0,29%
3 meses	0,33%	0,24%	0,34%	0,24%	0,36%	0,32%

Ejemplo 4:

10 Se elaboraron gránulos de la composición como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11

Comprimidos	F923/16
Ingrediente	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,0
HCl de naloxona	8,0
Hidroxipropil celulosa	5,0
Alcohol estearílico	25,0
Etil celulosa N45	10,0
Lactosa anhidra	46,0
Total	98

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada, Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos.

5 Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada. Los gránulos se molieron y los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos.

Los comprimidos F923/16 se trataron térmicamente durante 15 minutos a 55°C. Los comprimidos tratados térmicamente se etiquetaron como F922/58A.

10 Los comprimidos F923/16 se trataron térmicamente durante 30 minutos a 55°C. Los comprimidos tratados térmicamente se etiquetaron como F922/58B.

Los comprimidos F923/16 se trataron térmicamente durante 45 minutos a 55°C. Los comprimidos tratados térmicamente se etiquetaron como F922/58C.

15 Los comprimidos F923/16 así como también sus homólogos tratados térmicamente se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 12.

Tabla 12

Comprimidos	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	48	47	40,06	39,10	39,12	38,17	38,31	37,54
2 horas	64	64	53,93	52,15	53,47	52,68	52,43	51,04
3 horas	75	74	63,75	62,68	63,79	62,34	62,19	61,07
4 horas	82	82	71,05	70,47	70,74	69,86	69,53	68,41
5 horas	86	87	78,03	77,01	76,58	75,71	75,37	76,35
6 horas	91	92	81,42	81,27	81,27	80,61	79,94	79,05
7 horas	94	94	84,75	84,56	85,59	82,89	83,97	83,26
8 horas	95	96	87,70	87,62	88,74	88,42	87,17	86,71
9 horas	96	97	91,27	90,97	90,86	90,71	89,67	88,92
10 horas	96	97	92,80	92,86	92,88	92,73	92,80	92,34
11 horas	96	97	94,14	94,45	94,32	94,42	93,73	91,82
12 horas	98	97	95,16	95,46	96,33	95,58	94,60	94,55

20 Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 5:

Se prepararon comprimidos con una matriz de liberación prolongada y de composición comparable como en el ejemplo 3 pero que comprendían 20 mg de etil celulosa. A continuación estos comprimidos se sometieron a diferentes tratamientos térmicos.

25 F922/70C: tratados térmicamente durante 45 minutos a 55°C

F922/70D: tratados térmicamente durante 60 minutos a 55°C

F922/70E: tratados térmicamente durante 75 minutos a 55°C

5 Los comprimidos F922/70C, F922/70D y F922/70E se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 13.

Tabla 13

Comprimidos	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	23,09	21,44	22,56	20,95	21,89	20,37
2 horas	33,32	31,48	31,65	29,87	31,24	29,27
3 horas	41,16	38,85	38,90	36,71	38,24	36,14
4 horas	47,38	45,14	44,50	42,18	44,05	41,80
5 horas	52,37	49,95	49,65	47,36	49,11	46,87
6 horas	57,11	54,79	53,72	51,77	53,39	51,11
7 horas	60,75	59,23	57,67	55,57	57,25	55,11
8 horas	65,12	62,84	61,13	59,31	60,78	58,65
9 horas	68,15	66,50	64,27	62,44	63,93	61,81
10 horas	71,75	69,40	67,47	65,21	66,76	64,95
11 horas	74,02	72,26	70,10	68,42	69,53	67,72
12 horas	76,49	75,01	72,82	70,86	71,83	70,16

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

10 **Ejemplo 6**

Se prepararon comprimidos F906/46 con una matriz de liberación prolongada y de composición comparable como en el ejemplo 3 pero que comprendían 20 mg de etil celulosa. A continuación estos comprimidos se sometieron a diferentes tratamientos térmicos.

F906/95B: F906/46 tratados térmicamente durante 15 minutos a 55°C

15 F906/95C: F906/46 tratados térmicamente durante 45 minutos a 55°C

Los comprimidos F906/46, F906/95B y F906/95C se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

20 Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 14.

Tabla 14

Comprimidos	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	42,23	41,72	35,2	34,1	35,9	34,8
2 horas	57,26	57,35	48,8	47,8	49,8	48,9
3 horas	68,41	69,12	58,1	57,4	59,4	58,7
4 horas	89,71	89,87	64,5	64,0	65,4	65,0
5 horas	95,66	96,01	71,6	71,4	71,4	71,3
6 horas	96,21	96,69	77,2	77,3	77,8	77,8
7 horas	96,24	96,80	80,6	80,7	82,6	82,5
8 horas	96,29	96,70	85,6	85,7	85,6	85,5
9 horas	96,24	96,75	88,1	88,2	89,7	89,6
10 horas	96,27	96,88	91,6	91,7	90,6	90,4
11 horas	96,38	96,87	93,4	93,7	93,1	93,4
12 horas	96,26	96,85	94,7	95,2	93,9	94,3

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 7

Se elaboraron comprimidos de la composición como se muestra en la tabla 15.

5 Tabla 15

Comprimidos	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	2,0	4,0	4,0	4,0
HCl de naloxona	4,0	2,0	4,0	12,0
Hidroxipropil celulosa	5,0	5,0	5,0	5,0
Alcohol estearílico	25,0	25,0	25,0	25,0
Etil celulosa N45	10,0	10,0	10,0	10,0
Lactosa anhidra	52,0	52,0	50,0	42,0
Talco	1,25	1,25	1,25	1,25
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75
Total	100	100	100	100

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada tal como se ha descrito anteriormente.

5 Los gránulos se molieron y los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron entonces térmicamente durante 30 minutos a 55°C.

10 Los comprimidos F933/67, F933/69, F933/71 y F933/73 se analizaron entonces con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* usando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extraen alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizan por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 16.

Tabla 16

Comprimidos	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2							
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	38,16	37,43	38,24	37,75	39,15	38,22	42,14	40,53
2 horas	52,62	51,72	53,18	52,23	53,69	52,54	57,09	55,52
3 horas	62,53	61,83	63,45	62,35	63,42	62,60	67,91	66,23
4 horas	70,09	69,43	71,23	70,26	70,94	70,02	75,35	73,88
5 horas	76,18	75,56	77,48	76,50	76,89	75,93	81,10	79,68
6 horas	81,03	80,48	82,50	81,63	81,66	80,68	85,90	84,79
7 horas	84,93	84,74	86,70	85,77	85,49	84,77	89,59	88,81
8 horas	88,38	88,30	89,90	88,98	88,63	87,76	92,33	91,74
9 horas	91,30	91,17	92,81	91,81	91,11	90,31	94,21	93,78
10 horas	93,48	93,63	94,97	94,13	93,16	92,53	96,13	95,87
11 horas	95,36	95,66	96,71	96,03	94,67	93,84	97,31	97,29
12 horas	96,88	97,32	98,06	97,47	95,98	95,37	98,78	99,08

15 Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 8

Se prepararon comprimidos F918/109 con una composición similar a los ejemplos 1 a 7 y los mismos se curaron durante 60 minutos a 55°C. Se almacenaron durante 1 mes a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) o durante 1 mes a 40°C y 75% de RH.

20 Se elaboraron comprimidos F919/77 con una composición similar a los ejemplos 1 a 7 y los mismos se curaron durante 30 minutos a 55°C. Se almacenaron durante 1 ó 2 meses a 40°C y 75% de RH.

25 Los comprimidos F918/109 y F919/77 se analizaron entonces o bien inicialmente o bien después de un almacenamiento con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en las tablas 17 y 18.

Tabla 17

Comprimidos	F918/109		F918/109		F918/109	
Almacenamiento	---		1 mes, 25°C, 60% RH		1 mes, 40°C, 75% RH	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	32,11	31,09	32,85	31,47	35,03	33,83
2 horas	44,68	43,47	45,64	44,07	47,77	46,49
3 horas	53,86	52,54	54,62	52,89	56,80	55,47
4 horas	60,84	59,48	61,71	59,87	63,65	62,30
5 horas	66,90	65,53	67,71	65,84	69,30	67,88
6 horas	71,81	70,44	72,41	70,53	74,05	72,68
7 horas	75,90	74,65	76,58	74,83	78,18	76,77
8 horas	79,41	78,30	80,24	78,49	81,63	80,26
9 horas	82,63	81,70	83,33	81,67	84,72	83,36
10 horas	85,28	84,41	85,86	84,19	87,31	86,03
11 horas	87,67	86,88	88,37	86,72	89,39	88,21
12 horas	89,71	89,22	90,14	88,69	91,13	90,18

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Tabla 18

Comprimidos	F919/77		F919/77		F919/77	
Almacenamiento	---		1 mes, 40°C, 75% RH		1 mes, 40°C, 75% RH	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	30,29	29,36	30,49	29,50	31,07	30,12
2 horas	42,41	41,49	41,88	40,81	42,69	41,64
3 horas	51,14	50,30	50,08	48,95	50,93	49,78
4 horas	58,01	57,25	56,59	55,39	57,40	56,41
5 horas	63,64	63,05	61,98	60,72	62,60	61,78
6 horas	68,66	68,05	66,43	65,29	67,16	66,22
7 horas	72,77	72,37	70,28	69,16	71,10	70,16
8 horas	76,30	76,10	73,60	72,66	74,52	73,49
9 horas	79,47	79,32	76,55	75,72	77,38	76,63
10 horas	82,27	82,18	79,24	78,34	79,95	79,19
11 horas	84,62	84,57	81,50	80,82	82,36	81,72
12 horas	86,68	86,83	83,43	82,82	84,36	84,07

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 9

Los comprimidos F899/29, F899/39 y F908/93 se produjeron de manera similar a los ejemplos 1 a 8.

- 5 Posteriormente, los comprimidos F899/29 y F899/39 se colocaron en envases Duma fos y se almacenaron durante 1, 2 ó 5 meses a 25°C y 60% de RH o a 40°C y 75% de RH. Los comprimidos F908/93 se colocaron o bien en envases de PVC o bien en blísters de PVdC recubiertos con PVC y se almacenaron durante 2 ó 5 meses a 25°C y 60% de RH o a 40°C y 5% de RH.

- 10 Todos los comprimidos se sometieron a prueba o bien inicialmente o bien después de un almacenamiento en relación con las sustancias relacionadas totales.

Los resultados se muestran en las tablas 19 y 20.

Tabla 19

Comprimidos	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
Envase	Duma fos	Duma fos	Duma fos	Duma fos
Almacenamiento	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Inicial	0,05%	0,05%	0,16%	0,16%
1 mes	---	0,09%	---	0,17%
2 meses	---	0,26%	---	0,24%
5 meses	0,17%	0,30%	0,10%	0,24%

Tabla 20

Comprimido	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
Envase	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
Almacenamiento	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
Inicial	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
1 mes	0,21%	0,24%	0,40%	0,31%
2 meses	0,25%	0,30%	0,65%	0,46%
5 meses	---	0,49%	---	0,64%

Ejemplo 10

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 21.

5 **Tabla 21**

Comprimidos	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00	4,00	4,00
HCl de naloxona	8,00	8,00	8,00	8,00
Hidroxipropil celulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etil celulosa N45	15,0	15,0	15,0	15,0
Alcohol estearílico	25,0	25,0	25,0	25,0
Lactosa anhidra	46,0	46,0	46,0	46,0
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75	0,75	0,75
Total	105	105	105	105
Surelease E7-7050*		7,00	5,00	3,75
Opadry II marrón*		2,30	2,50	3,75
Agua purificada**		28,0	20,0	15,0
Total	105	114,3	112,5	112,5

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada,

** Evaporada durante el recubrimiento

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo

calentada tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron entonces térmicamente durante 45 minutos a 55°C. Posteriormente se aplicaron los recubrimientos.

5 Los comprimidos F933/107B, F929/73B, F929/85B y F929/79B se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 22.

10 **Tabla 22**

Comprimidos	F933/107B		F929/73B		F929/85B		F929/79B	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2							
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	41,11	40,19	0,13	0,19	8,61	7,26	29,21	27,74
2 horas	56,10	55,15	0,81	0,65	17,89	15,80	43,70	41,98
3 horas	66,02	64,99	1,58	1,27	25,06	22,59	54,21	52,41
4 horas	73,90	73,07	2,55	1,97	31,14	28,42	62,18	60,40
5 horas	79,71	79,18	3,45	2,65	36,34	33,38	68,94	67,27
6 horas	84,28	83,60	5,08	3,95	41,15	38,09	74,37	72,63
7 horas	88,19	87,84	6,76	5,45	45,75	42,60	78,62	77,05
8 horas	91,29	91,03	8,56	7,05	50,55	47,25	82,91	81,37
9 horas	93,91	93,62	10,18	8,51	54,51	51,28	86,11	84,57
10 horas	95,95	95,91	11,92	10,05	58,50	55,34	88,67	87,31
11 horas	97,67	98,06	13,56	11,62	61,91	58,80	91,23	90,11
12 horas	98,57	98,74	15,37	13,27	65,24	62,11	92,91	91,70

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 11

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 23.

Tabla 23

Comprimidos	F941/07B	F929/91C	F929/97C
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00	4,00
HCl de naloxona	4,00	4,00	4,00
Hidroxipropil celulosa	5,00	5,00	5,00
Etil celulosa N45*	7,50	7,50	7,50
Alcohol estearílico	17,5	17,5	17,5
Lactosa anhidra	50,0	50,0	50,0

Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75	0,75
Total	90	90	90
Surelease E7-7050*		7,50	10,0
Opadry II marrón*		5,00	5,00
Agua purificada**		30,0	40,0
Total	90	102,5	105

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada.

** Evaporada durante el recubrimiento.

5 Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron a continuación térmicamente durante 45 minutos a 55°C. Posteriormente se aplicaron los recubrimientos.

10 Los comprimidos F941/07B, F929/91C y F929/97C se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 24.

15 **Tabla 24**

Comprimidos	F941/07B,		F929/91C		F929/97C	
	Medio de disolución		Medio de disolución		Medio de disolución	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	48,75	47,97	12,07	11,02	1,30	0,97
2 horas	65,20	64,34	25,71	24,46	4,46	3,51
3 horas	75,96	75,05	35,83	34,48	7,82	6,46
4 horas	83,03	82,25	44,13	42,68	11,81	10,09
5 horas	88,29	87,64	51,32	49,85	18,08	16,14
6 horas	92,21	91,60	57,86	56,41	28,52	26,46
7 horas	94,81	94,48	63,60	62,18	35,81	33,71
8 horas	96,53	96,01	68,42	66,99	41,92	39,79
9 horas	97,31	97,11	72,85	71,44	47,04	44,85
10 horas	97,54	97,46	76,94	75,72	51,46	49,24

11 horas	97,75	97,82	79,73	78,48	55,40	53,22
12 horas	97,70	97,71	82,77	81,59	58,87	56,65

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

5 Los comprimidos F929/91C y F929/97C se evaluaron además con respecto a su resistencia al alcohol. Con este fin las velocidades de liberación *in vitro* se determinaron utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF) con 40% EtOH. Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 25.

Tabla 25

Comprimidos	F929/91C		F929/97C	
	HCl 0,1 N c 40% EtOH		HCl 0,1 N c 40% EtOH	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	1,16	0,78	0,00	0,00
30 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60 min	12,07	11,02	1,30	0,97
90 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
120 min	25,71	24,46	4,46	3,51

10 Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, HCl 0,1 N c 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 con 40% etanol, n.d. = no determinado

Ejemplo 12

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 26.

Tabla 26

Comprimidos	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00	4,00	4,00
HCl de naloxona	2,00	2,00	8,00	8,00
Hidroxipropil celulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etil celulosa N45	15,0	15,0	10,00	10,00
Alcohol estearílico	25,0	25,0	25,0	25,0
Lactosa anhidra	52,0	52,0	46,0	46,0
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75	0,75	0,75
Total	105	105	100	100

Surelease E7-7050*		12,0		7,50
Opadry II marrón*		0,0		5,00
Agua purificada**		48,0		30,0
Total	105	117	100	112,5

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada,

** Evaporada durante el recubrimiento.

5 Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos F941/60B se trataron térmicamente durante 45 minutos a 55°C. Los comprimidos F944/86 se trataron térmicamente durante 30 minutos a 55°C. Posteriormente se aplicaron los recubrimientos.

10 Los comprimidos F941/60B, F945/06, F944/86 y F945/30 se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

15 Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 27.

Tabla 27

Comprimidos	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	31,91	31,30	0,07	0,24	42,34	41,05	10,12	8,50
2 horas	44,71	44,11	0,00	0,00	57,27	55,66	22,45	20,08
3 horas	53,54	52,76	0,00	0,15	67,40	65,71	31,05	28,40
4 horas	60,84	59,92	0,00	0,00	75,13	73,49	37,72	34,87
5 horas	66,54	65,73	0,00	0,00	80,39	79,05	43,69	40,70
6 horas	71,65	70,74	0,00	0,45	85,16	83,78	49,07	45,90
7 horas	75,81	74,88	0,00	0,86	88,91	87,48	53,65	50,47
8 horas	79,32	78,62	0,00	1,15	91,74	90,58	58,14	54,82
9 horas	82,63	81,74	0,00	1,31	94,30	93,04	61,81	58,69
10 horas	85,47	84,67	0,00	1,50	96,59	95,76	65,50	62,36
11 horas	87,92	87,17	0,00	1,68	97,14	96,57	69,01	65,70
12 horas	89,64	88,92	0,00	1,87	97,82	97,39	72,00	68,89

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 13

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 28.

Tabla 28

Comprimidos	F941/07B	F944/49	F929/103
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00	4,00
HCl de naloxona	4,00	4,00	4,00
Hidroxiopropil celulosa	5,00	5,00	5,00
Etil celulosa N45	7,50	7,50	7,50
Alcohol estearílico	17,5	17,5	17,5
Lactosa anhidra	50,0	50,0	50,0
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75	0,75
Total	90	90	90
Eudragit RL30D*		5,00	14,0
Eudragit RS30D*		5,00	0,00
Talco		5,00	7,00
Citrato de trietilo		2,00	2,80
Agua purificada**		44,8	62,6
Total	90	107	113,8

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada.

5 ** Evaporada durante el recubrimiento.

Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxiopropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron a continuación térmicamente durante 45 minutos a 55°C, Posteriormente se aplicaron los recubrimientos.

10 Los comprimidos F941/07B, F944/49 y F929/103 se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

15 Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 29.

Tabla 29

Comprimidos	F941/07B		F944/49		F929/103	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	48,75	47,97	6,04	4,60	14,54	12,42
2 horas	65,20	64,34	24,83	21,75	39,00	35,75
3 horas	75,96	75,05	49,18	46,69	57,55	54,52
4 horas	83,03	82,25	61,94	59,94	70,09	67,76
5 horas	88,29	87,64	71,03	69,11	78,89	77,01
6 horas	92,21	91,60	78,22	76,31	85,20	83,57
7 horas	94,81	94,48	83,60	81,83	89,78	88,43
8 horas	96,53	96,01	87,96	86,66	93,23	92,16
9 horas	97,31	97,11	91,56	90,05	95,60	94,58
10 horas	97,54	97,46	93,89	92,84	97,08	96,33
11 horas	97,75	97,82	95,84	95,06	98,16	97,36
12 horas	97,70	97,71	97,07	96,61	98,46	98,01

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 14

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 30.

5 **Tabla 30**

Comprimidos	F944/90	F944/101D
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00
HCl de naloxona	8,00	8,00
Hidroxipropil celulosa	5,00	5,00
Etil celulosa N45	7,50	7,50
Alcohol estearílico	17,5	17,5
Lactosa anhidra	46,0	46,0
Estearato de magnesio	1,25	1,25
Talco	0,75	0,75
Total	90	90
Surelease E7-7050*		7,50

Advantia Preferred* (HPMC de Aquarius)		5,00
Agua purificada**		30,0
Total	90	102,5

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada.

** Evaporada durante el recubrimiento

5 Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron a continuación térmicamente durante 30 minutos a 55°C. Posteriormente se aplicaron los recubrimientos.

10 Los comprimidos F944/90 y F944/101D se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba declarado en la etiqueta) en la tabla 31.

15 **Tabla 31**

Comprimidos	F944/90		F944/101D	
	Medio de disolución		Medio de disolución	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	51,08	49,95	21,88	20,12
2 horas	68,55	67,18	38,23	36,15
3 horas	79,32	77,97	50,93	48,65
4 horas	86,47	85,26	60,36	58,15
5 horas	91,63	90,53	67,82	65,77
6 horas	94,86	94,04	74,74	72,72
7 horas	96,95	96,34	79,32	77,41
8 horas	97,90	97,48	83,90	82,14
9 horas	98,56	98,27	87,03	85,47
10 horas	98,97	98,72	90,14	88,73
11 horas	98,86	98,71	92,32	91,10
12 horas	98,87	98,76	94,09	93,11

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

20 Se elaboraron comprimidos similares a F994/101D. En los comprimidos F994/101B, la ganancia de peso por recubrimiento fue aproximadamente 5 mg. Los comprimidos F994/101E eran los mismos que los comprimidos F994/101D excepto que se habían curado 30 minutos a 55°C después de que se hubiera aplicado el recubrimiento. Estos comprimidos también se sometieron a prueba en relación con su liberación *in vitro*.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 32.

Tabla 32

Comprimidos	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2		HCl 0,1 N pH 1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	33,91	32,23	21,88	20,12	15,55	13,05
2 horas	50,66	48,53	38,23	36,15	31,17	28,20
3 horas	62,06	59,71	50,93	48,65	42,66	39,67
4 horas	70,64	68,21	60,36	58,15	52,68	49,67
5 horas	77,57	75,20	67,82	65,77	60,06	56,91
6 horas	82,52	80,46	74,74	72,72	67,14	64,15
7 horas	86,96	84,87	79,32	77,41	72,70	69,83
8 horas	90,51	88,57	83,90	82,14	77,78	75,03
9 horas	92,75	90,85	87,03	85,47	82,36	79,77
10 horas	94,99	93,44	90,14	88,73	85,18	82,76
11 horas	95,81	94,56	92,32	91,10	87,84	85,55
12 horas	97,02	95,83	94,09	93,11	90,58	88,36

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 15

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la tabla 33.

5 **Tabla 33**

Comprimidos	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
Ingrediente	Cantidad (mg)				
HCl de hidromorfona	4,0	4,00	4,0	4,00	4,00
HCl de naloxona	8,0	8,00	8,0	8,00	8,00
Hidroxipropil celulosa	5,0	5,00	5,0	5,00	5,00
Alcohol estearílico	17,5	17,5	25,0	25,0	25,0
Etil celulosa N45	7,5	7,5	10,0	10,0	10,0
Lactosa anhidra	46,0	46,0	46,0	46,0	46,0
Talco	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Total	90	90	100	100	100
Alcohol estearílico (extragranular)		15,00		15,00	0,00

ES 2 408 343 A2

Etilcelulosa N45 (extragranular)		0,00		0,00	15,00
Total	90	105	100	115	115

5 Se mezclaron HCl de hidromorfona y HCl de naloxona con lactosa anhidra, alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de cono doble durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada, tal como se ha descrito anteriormente.

Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco y la cantidad adicional de alcohol estearílico extragranular o etil celulosa en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron a continuación térmicamente durante 30 minutos a 55°C.

10 Los comprimidos PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 y F945/69 se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extrajeron alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizaron mediante HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (sobre la base del contenido de activo sometido a prueba declarado en la etiqueta) en la tabla 34.

15 **Tabla 34**

Comprimidos	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH 1,2									
Activo sometido a prueba	Hm	Nal								
1 hora	51,50	50,80	43,94	42,52	40,54	39,69	30,89	29,56	38,94	37,56
2 horas	68,10	67,60	59,69	57,94	54,82	53,92	42,72	41,12	53,24	55,65
3 horas	78,50	78,30	70,31	68,46	64,22	63,54	51,12	49,36	62,95	61,61
4 horas	85,50	85,60	77,61	75,77	71,72	71,11	57,95	56,13	70,34	68,94
5 horas	90,50	90,70	83,81	82,16	77,74	77,28	63,21	61,38	76,28	75,05
6 horas	93,90	94,30	88,25	86,65	82,11	81,72	67,88	65,91	81,31	80,03
7 horas	95,90	96,60	91,83	90,29	85,82	85,65	71,76	69,85	85,10	84,05
8 horas	96,90	97,90	94,57	93,06	89,19	89,24	75,34	73,46	88,53	87,47
9 horas	97,50	98,50	96,50	95,28	91,82	91,93	78,37	76,52	91,35	90,32
10 horas	97,50	98,60	98,34	97,37	93,71	94,04	81,07	79,29	93,67	92,44
11 horas	97,00	98,30	99,36	98,52	95,19	95,72	83,52	81,76	95,31	94,47
12 horas	97,20	98,40	99,58	98,93	96,54	97,26	85,64	83,97	96,61	95,71

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Ejemplo 16

Se elaboraron comprimidos de la composición según se muestra en la Tabla 35.

Tabla 35

Comprimidos	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	4,00	4,00	4,00	4,00
HCl de naloxona	8,00	8,00	8,00	8,00
Hidroxipropil celulosa	5,00	5,00	5,00	5,00
Etil celulosa N45	7,50	7,50	15,0	15,0
Alcohol estearílico	17,5	17,5	25,0	25,0
Lactosa anhidra	52,0	52,0	46,0	46,0
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75
Talco	1,25	1,25	1,25	1,25
Total	90	90	105	105
Surelease E7-19030*	5,00	6,00	5,00	9,00
Opadry II marrón*	5,00	4,00	5,00	6,00
Agua purificada**	20,0	24,0	20,0	36,0
Total	100	100	115	120

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada.

** Evaporada durante el recubrimiento

5 La HCl de hidromorfona y HCl de naloxona se mezclaron con lactosa anhidra, Alcohol estearílico, hidroxipropil celulosa y etil celulosa N45 como polímero de liberación prolongada. Estos componentes se mezclaron en un mezclador de doble cono durante 10 minutos. Posteriormente la mezcla se extruyó en fusión utilizando una extrusora de doble tornillo calentada, tal como se ha descrito anteriormente. Los gránulos molidos se mezclaron con estearato de magnesio y talco en un mezclador de tambor. Posteriormente, los gránulos mezclados se prensaron en comprimidos. Los comprimidos se trataron a continuación térmicamente durante 60 minutos a 55°C. Posteriormente los recubrimientos se aplicaron con un pulverizador de aire atomizado Manesty equipado con una boquilla de 1,2 mm ajustada para proporcionar un patrón uniforme de pulverización y ubicado aproximadamente a 15 cm del lecho de comprimidos.

Presión del aire de atomización 1,8 bar

Presión del aire del ancho de abanico 2,0 bares

Temperatura del aire de entrada 52°C

15 Temperatura del aire de salida 40-45°C

Flujo de aire 350 m³/hora

Velocidad del tambor 20 rpm

Velocidad de pulverización aprox. 6-10 g/minuto

Depresión de la cámara -50

Espesor de la pared del tubo de silicona 1,6mm

Diámetro del tubo de silicona 4,8mm

5 Los comprimidos PN3642, PN3643, PN 3644 y PN3645 se analizaron a continuación con respecto a su comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el Método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF). Se extraen alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizan por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (basándose en el contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 36.

Tabla 36

Comprimidos	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH1,2							
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	30,14	28,16	16,15	13,62	23,29	21,81	12,70	10,75
2 horas	49,65	47,91	35,51	32,66	38,00	36,72	26,59	24,45
3 horas	63,09	61,54	48,58	45,95	48,11	46,87	36,40	34,25
4 horas	72,95	71,53	58,85	56,36	55,98	54,76	44,48	42,37
5 horas	80,56	79,42	67,19	64,83	62,40	61,34	51,12	49,13
6 horas	86,32	85,32	74,14	71,99	68,00	67,04	56,94	54,86
7 horas	90,74	89,90	79,91	77,93	72,67	71,84	62,26	60,16
8 horas	93,79	93,27	84,68	82,84	76,69	76,04	66,72	64,85
9 horas	95,94	95,81	88,57	87,10	80,26	79,73	70,73	68,92
10 horas	97,59	97,63	91,68	90,47	83,28	82,73	74,08	72,62
11 horas	98,31	98,63	94,10	93,30	86,00	85,59	77,48	75,82
12 horas	98,77	99,28	96,05	95,31	88,08	87,94	80,30	78,70

10 Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona. Los valores son promedios de 6 mediciones.

15 Los comprimidos PN3642, PN3643, PN3644, PN3645 se evaluaron además con respecto a su resistencia al alcohol. Con este fin, las velocidades de liberación *in vitro* se determinaron utilizando el Método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 rpm en 500 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF) con 40% de EtOH. Se extraen alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizan por HPLC a 220 nm.

Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (basándose en el contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 37.

Tabla 37

Comprimidos	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH1,2		HCl 0,1 N pH1,2		HCl 0,1 N pH1,2		HCl 0,1 N pH1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 minutos	3,8	2,7	1,8	1,4	4,0	2,7	1,4	0,7
30 minutos	10,2	8,6	5,6	4,5	9,5	8,2	2,1	1,9
45 minutos	16,7	14,6	9,9	8,3	15,3	13,8	4,6	3,8

60 minutos	22,4	20,1	14,1	10,7	20,3	18,5	7,3	6,1
90 minutos	31,8	29,3	21,9	17,6	27,9	26,1	12,8	11,0
120 minutos	39,5	36,8	29,4	25,6	34,1	32,4	18,0	15,8

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona, HCl 0,1 N c 40% EtOH = HCl 0,1 N pH 1,2 con 40% etanol, n.d. = no determinado; Los valores son promedios de 6 mediciones.

Posteriormente, los comprimidos PN3642, PN3643, PN3644 y PN3645 se colocaron en blísters de PVC y se almacenaron durante 1, 2 y 3 meses a 40°C y 75% de RH.

- 5 Todos los comprimidos se sometieron a prueba o bien inicialmente o bien después de un almacenamiento en relación con las sustancias relacionadas totales.

Los resultados se muestran en la tabla 38.

Tabla 38

Comprimidos	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Envase	PVC	PVC	PVC	PVC
Almacenamiento	40°C/75% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH
Inicial	0,00%	0,00%	0,00%	0,08%
1 mes	0,00%	0,05%	0,05%	0,00%
2 meses	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%
3 meses	0,05%	0,05%	0,00%	0,05%

- 10 Todos los comprimidos se sometieron a prueba o bien inicialmente o bien después de un almacenamiento, también en relación con sustancias relacionadas conocidas. Estas fueron noroximorfona, N-óxido de hidromorfona, seudohidromorfona, N-óxido de naloxona, seudonaloxona. Todas las sustancias conocidas estaban situadas o bien por debajo del límite de detección o bien por debajo del límite de cuantificación.

Ejemplo 17

- 15 Se sometieron a prueba comprimidos correspondientes a comprimidos de PN3642 en un estudio abierto, de dosis única, en 15 sujetos sanos en estado de ayuno. El promedio de AUCt /h*pg/ml fue 7.675,9, el promedio de Cmax (pg/ml) fue de 664,6, el promedio de tmax fue de 1,9 horas.

Ejemplo 18

- 20 Se produjeron formulaciones con un recubrimiento de liberación prolongada que presentaban la composición de la Tabla 39.

Tabla 39

Formulación	A	B
Ingrediente	cantidad por cápsula (mg)	cantidad por cápsula (mg)
Esferas de celulosa microcristalina (MCC)	44,89	44,83
Clorhidrato de hidromorfona	3,00	3,00
Clorhidrato de Naloxona dihidratado	1,65	1,65
Concentrado de recubrimiento pelicular de hidroxipropil metilcelulosa, polietien glicol (Opadry YS-1-7006, <i>Clear</i>) HS	1,63	1,68
Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease)	4,66	6,04
Copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilen glicol (Kollicoat IR) HS	0,34	0,45
Dióxido de silicio NF (Syloid 244FP) NF	0,00	0,29
Agua purificada USP	c.s.	c.s.
Total	~56	~58

5 Para la Formulación A, se produce una solución a partir de hidromorfona y naloxona disuelta en agua, Opadry Clear ® YS-1-7006. Esta solución se pulveriza a continuación sobre perlas de celulosa microcristalina (MXX) en un secador de lecho fluidificado con una columna Wurster. Esto produce una perla de liberación-inmediata (IR). A continuación, sobre la perla de IR se pulveriza una dispersión de Surelease y Kollicoat IR en un secador de lecho fluidificado con una columna Wurster, formándose así una perla de liberación prolongada. Las perlas de liberación prolongada se pulverizan a continuación con una solución acuosa de Opadry Clear ® YS-1-7006. El Opadry protege las perlas de la aglomeración. Las perlas a continuación se encapsulan.

10 Para la Formulación B, se produce una solución a partir de hidromorfona y naloxona disuelta en agua, Opadry Clear ® YS-1-7006. Esta solución se pulveriza continuación sobre perlas de una celulosa microcristalina (MXX) en un secador de lecho fluidificado con una columna Wurster. Esto produce una perla de liberación-inmediata (IR). La perla de IR se pulveriza a continuación con una dispersión de Surelease y Kollicoat IR en un secador de lecho fluidificado con una columna Wurster, formándose así una perla de liberación prolongada. A continuación las perlas de liberación
15 prolongada se pulverizan con una solución acuosa de Opadry Clear ® YS-1-7006. El Opadry protege las perlas de la aglomeración. Las perlas se curan a continuación en un secador de lecho fluidificado a una temperatura de salida de 60°C con pulverización de agua durante 2 horas. Las perlas curadas se recubren a continuación con recubrimiento Opadry Clear y se mezclan con dióxido de silicio antes de la encapsulación.

20 Las Formulaciones A y B se analizaron a continuación con respecto al comportamiento de liberación *in vitro* utilizando el método del cestillo USP a 100 rpm en 000 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N con pH 1,2) de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzima. Se extraen alícuotas de los medios de disolución en los instantes de tiempo respectivos y las mismas se analizan por HPLC/UV.

25 Los datos de liberación *in vitro* se indican como porcentaje (basándose en el contenido del activo sometido a prueba, declarado en la etiqueta) en la tabla 40. Los valores entre paréntesis indican el intervalo observado cuando se miden seis comprimidos.

Tabla 40

Formulación	A		B	
Medio de disolución	HCl 0,1 N pH1,2		HCl 0,1 N pH1,2	
Activo sometido a prueba	Hm	Nal	Hm	Nal
1 hora	3 (2-3)	4 (3-5)	14 (13-15)	15 (14-17)
2 horas	6 (5-7)	7 (7-8)	40 (39-42)	42 (41-43)

4 horas	20 (19-22)	12 (12-14)	68 (68-69)	69 (68-69)
8 horas	67 (65-68)	65 (63-66)	90 (89-90)	89 (88-90)
12 horas	87 (87-88)	85 (84-86)	97 (97-98)	97 (96-97)
16 horas	96 (95-96)	94 (93-95)	100 (99-101)	100 (99-101)
24 horas	102 (101-102)	101 (100-101)	103 (101-104)	103 (101-104)

Hm = HCl de hidromorfona, Nal = HCl de naloxona; los valores son el promedio de 6 mediciones, los valores entre paréntesis indican los intervalos observados.

5 Las formas de dosificación de perlas de liberación controlada de la Formulación A y la Formulación B, se sometieron a prueba con respecto a Hydromorph Contin™ en un estudio de pK de dosis única, efectuado bajo condiciones de ayuno. En la Figura 2 se muestra un resumen de los resultados.

10 Los resultados mostraron que las tres formulaciones en su totalidad son bioequivalentes. Se prefiere la Formulación A ya que dio como resultado un t_{max} más cercano al de la formulación de referencia. De este modo, cuando la forma de dosificación de acuerdo con la invención se presenta como una forma de dosificación de perla de liberación controlada, puede preferirse que: (i) no se someta a una etapa de curado durante la elaboración, y (ii) contenga una relación de pesos de hidromorfona con respecto a naloxona de 2:1 (esto se confirmó en un estudio cruzado, con intervalos de dosis, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, que evaluó el efecto de la naloxona sobre el potencial de abuso de la hidromorfona intravenosa en usuarios de drogas recreativas, sanos, no dependientes, con experiencia en opioides).

Ejemplo 19

15 Este ejemplo muestra un método acuoso de elaboración. Se elaboraron gránulos de la composición según se muestra en la Tabla 41.

Tabla 41

Gránulos	F888/49	F888/55
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona	2,0	
HCl de naloxona		4,0
Etil celulosa	32,0	32,0
Eudragit NE 40 D*	23,0	23,0
Lactosa Anhidra	29,7	29,7
Agua purificada**	11,5	11,5
Monoestearato de Glicerol 40-55%	2,3	2,3
Hipromelosa 5,2 mPas***	0,23	0,23
Talco	5,8	5,8
Total***	95,0	97,0

*La cantidad indicada se refiere a la cantidad de sólidos utilizada

**El agua se eliminó de los gránulos por secado

***La cantidad se refiere al peso de los gránulos sin agua

20 Las cantidades se refieren a HCl de hidromorfona y HCl de naloxona.

Para obtener gránulos, se mezcló Hipromelosa 5,2 mPas con agua purificada hasta disolverse totalmente utilizando un mezclador Silverson de alta cizalla. A continuación, se adicionó 40-55% de monoestearato de glicerol mientras se calentaba a 60°C y se mantenía el mezclado. Cuando la mezcla alcanzó 60°C, el calentamiento se interrumpió, la

mezcla se enfrió a <54°C, continuándose con el mezclado. Se adicionó talco a la dispersión Eudragit NE 40 D mientras la misma se agitaba con un agitador de paleta Heidolph hasta que se dispersó totalmente. Entonces se adicionó la dispersión de hipromelosa/monoestearato de glicerol a la dispersión de Eudragit NE 40 D/talco con agitación por paleta hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se mantuvo la agitación.

- 5 Se colocaron etil celulosa, lactosa, y clorhidrato de hidromorfona o clorhidrato de naloxona en un granulador Aeromatic Fielder S2 de lecho fluidificado.

Las condiciones de granulación por lecho fluidificado fueron las siguientes:

Aparato: granulador Aeromatic-Fielder S2 de lecho fluidificado

Diámetro de la boquilla: 1,8mm

- 10 Presión de pulverización: cámara de filtro

Velocidad del aire (m/s): 4-6

Temperatura del aire de entrada (°C): 30-40

Velocidad de pulverización (g/minuto x kg): 30-50

Tiempo de pulverización (minuto): 120

- 15 Temperatura del producto (°C): 24-26

Los gránulos a continuación se secaron en el granulador de lecho fluidificado a <28°C durante 20-30 minutos hasta que el contenido de humedad se situó por debajo del 2% peso/peso. Los gránulos se tamizaron a continuación utilizando un tamiz Demi Finex con agitador con un tamaño de malla de 1mm. Posteriormente los gránulos se molieron utilizando un Quadro Comil 197S.

- 20 A continuación se prensaron gránulos en comprimidos (véase la Tabla 42).

Tabla 42

Comprimidos	F888/72	F888/83
Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
HCl de hidromorfona Gránulos F888/49	95,0	
HCl de naloxona Gránulos F888/55		97,0
HCl de hidromorfona		2,0
HCl de naloxona	4,0	
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Total	100	100

Las cantidades se refieren a HCl de hidromorfona y HCl de naloxona.

- 25 Para obtener los comprimidos, se mezclaron gránulos con HCl de hidromorfona, o HCl de naloxona y estearato de magnesio utilizando un mezclador de cono Apex. Los comprimidos se obtuvieron por compresión de la mezcla utilizando una prensa Kilian rotatoria para comprimidos a una velocidad de comprimidos de hasta 50.000 comprimidos/hora.

El comprimido F888/72 se curó en un horno de convección a 60°C durante 1 hora. El comprimido curado se etiquetó con F892/15.

El comprimido F888/83 se curó a 60°C durante 1 hora. El comprimido curado se etiquetó con F892/16.

- 30 Los comprimidos F892/15 y F892/16 se sometieron además a un almacenamiento prolongado bajo condiciones de estrés ICH, a saber almacenamiento a 25°C/60%RH durante 7 meses.

Para F892/15 la cantidad de sustancias relacionadas totales fue de 0,28%. La cantidad de N-óxido de hidromorfona fue de 0,18%.

Para F892/16 la cantidad de sustancias relacionadas totales fue de 0,56%. La cantidad de N-óxido de hidromorfona fue de 0,14%. La cantidad de noroximorfona fue de 0,10%. La cantidad de N-óxido de naloxona fue de 0,06%.

Algunas realizaciones de la invención se refieren a:

1. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:
 - 5 a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y
 - c) en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con 1, en donde el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan de tal modo que se forma una matriz de liberación prolongada.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con 1 ó 2, en donde un recubrimiento de liberación prolongada esta dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 15 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con 1, 2 ó 3, en donde hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.
- 20 5. Composición farmacéutica de acuerdo con 1, 2, 3 ó 4, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con 5, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
- 25 7. Composición farmacéutica de acuerdo con 6, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica neutro, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 que comprende al menos:
 - a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
 - 30 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 35 9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
 - a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
 - 40 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
 - a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
 - 45 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
- 5 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 10 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
- 15 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
13. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- 25 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 30 14. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- 35 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.1
- 40 15. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.
- 45 16. Composición farmacéutica de acuerdo con 15, en donde dicho relleno es lactosa anhidra.
17. Composición farmacéutica de acuerdo con 15 ó 16, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
- 50 18. Composición farmacéutica de acuerdo con 15, 16 ó 17, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.

19. Composición farmacéutica de acuerdo con 15, 16, 17 ó 18, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.
- 5 20. Composición farmacéutica de acuerdo con 15, 16, 17, 18 ó 19, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.
21. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20, en donde tiene lugar un tratamiento térmico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 95°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 10 22. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ó 21, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:
- 15 en 1 hora: 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 2 horas: 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 3 horas: 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 4 horas: 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 6 horas: 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
20 en 8 horas: 50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 10 horas: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 12 horas: 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.
23. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ó 22, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es de aproximadamente 2:1 ó menor, es de aproximadamente 1,5:1 ó menor, es de aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.
- 25 24. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23, que comprende al menos:
- 35 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la
- 40 composición farmacéutica a condiciones de estrés.
25. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24 composición que comprende al menos:
- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- 45 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
26. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:
- 50 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, estando presentes en la composición farmacéutica la

hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y la naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma en una relación en peso en un intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.

- 5 27. Composición farmacéutica de acuerdo con 26, en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.
28. Composición farmacéutica de acuerdo con 26 ó 27, en donde el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.
- 10 29. Composición farmacéutica de acuerdo con 26, 27 ó 28, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 15 30. Composición farmacéutica de acuerdo con 26, 27, 28 ó 29, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
31. Composición farmacéutica de acuerdo con 30, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
- 20 32. Composición farmacéutica de acuerdo con 31, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
33. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- 25 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
34. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- 30 a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 35 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
35. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
- 40 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
36. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- 45 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;

- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 5
37. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- 10 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 15 38. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
39. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32, que comprende al menos:
- 25 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
40. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 ó 39, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.
- 35 41. Composición farmacéutica de acuerdo con 40, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.
42. Composición farmacéutica de acuerdo con 40 ó 41, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
- 40 43. Composición farmacéutica de acuerdo con 40, 41 ó 42, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.
- 45 44. Composición farmacéutica de acuerdo con 40, 41, 42 ó 43, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.
- 50 45. Composición farmacéutica de acuerdo con 40, 41, 42, 43 ó 44, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.

46. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ó 45, en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 5 47. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 ó 46, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:
- 10 en 1 hora: 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 2 horas: 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 3 horas: 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 4 horas: 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 6 horas: 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 8 horas: 50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
15 en 10 horas: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 12 horas: 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.
48. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 ó 47, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.
- 20 49. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,45, 46, 47 ó 48, que comprende al menos:
- 25 a) al menos un material de liberación prolongada;
- 30 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.
- 35 50. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 ó 49, que comprende al menos:
- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- 40 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
51. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:
- a) al menos un material de liberación prolongada;
- 45 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- c) el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.
- 50 52. Una composición farmacéutica de acuerdo con 51, en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

53. Una composición farmacéutica de acuerdo con 51 ó 52, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 5 54. Una composición farmacéutica de acuerdo con 51, 52 ó 53, en donde hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.
- 10 55. Composición farmacéutica de acuerdo con 51, 52, 53 ó 54 en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
- 15 56. Composición farmacéutica de acuerdo con 55, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso,
57. Composición farmacéutica de acuerdo con 56, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
58. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56 ó 57 que comprende al menos:
- 20 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 25 59. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 ó 58 que comprende al menos:
- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 35 60. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 ó 58 que comprende al menos:
- a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 40 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 45 61. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 ó 58 que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

5 62. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 ó 58 que comprende al menos:

a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

10 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

15 63. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 49, 50, 51, 52, 53, 54 ó 55, que comprende al menos:

a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

64. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 ó 58 que comprende al menos:

25 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

35 65. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 ó 64 en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.

66. Composición farmacéutica de acuerdo con 65, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.

40 67. Composición farmacéutica de acuerdo con 65 ó 66, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.

68. Composición farmacéutica de acuerdo con 65, 66 ó 67, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.

45 69. Composición farmacéutica de acuerdo con 65, 66, 67 ó 68, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.

50 70. Composición farmacéutica de acuerdo con 65, 66, 67, 68 ó 69, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.

71. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 ó 70, en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.

5 72. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 ó 71, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:

en 1 hora: 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 2 horas: 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 3 horas: 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 10 en 4 horas: 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 6 horas: 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 8 horas: 50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 10 horas: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 12 horas: 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

15 73. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 ó 72 en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.

25 74. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 ó 73, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- 30 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

75. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 ó 74, composición que comprende al menos:

- 35 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 40

76. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, y en donde
- 45 c) la composición farmacéutica proporciona resistencia al alcohol.

77. Una composición farmacéutica de acuerdo con 76, en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

50 78. Una composición farmacéutica de acuerdo con 76 ó 77, en donde el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.

79. Una composición farmacéutica de acuerdo con 76, 77 ó 78, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 5 80. Una composición farmacéutica de acuerdo con 76, 77, 78 ó 79, en donde hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3,
- 10 81. Composición farmacéutica de acuerdo con 76, 77, 78, 79 u 80 en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
82. Composición farmacéutica de acuerdo con 81, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
- 15 83. Composición farmacéutica de acuerdo con 82, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica neutro, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
84. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:
- 20 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 25 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
85. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:
- 30 a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 35 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
86. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:
- 40 a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 45 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
87. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

5 88. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:

a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

10 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

15 89. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:

a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

90. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83, que comprende al menos:

25 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;

b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde

30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

35 91. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 ó 90 en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.

92. Composición farmacéutica de acuerdo con 91, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.

40 93. Composición farmacéutica de acuerdo con 91 ó 92, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.

94. Composición farmacéutica de acuerdo con 91, 92 ó 93, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.

45 95. Composición farmacéutica de acuerdo con 91, 92, 93 ó 94, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.

50 96. Composición farmacéutica de acuerdo con 91, 92, 93, 94 ó 95, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.

97. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 ó 96 en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.

5 98. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 ó 97, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:

en 1 hora: 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 2 horas: 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 3 horas: 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 10 en 4 horas: 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 6 horas: 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 8 horas: 50 a 90% en peso del agente farmacéuticamente activo
 en 10 horas: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 12 horas: 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

15 99. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 ó 98, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la
 20 forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.

25 100. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ó 99, que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
 30 c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

101. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ó 100, que comprende al menos:

- 35 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde
- c) la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la
 40 misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

102. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:

- a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde la

45 c) composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.

103. Una composición farmacéutica de acuerdo con 102, en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.

104. Una composición farmacéutica de acuerdo con 102 ó 103, en donde el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.
- 5 105. Una composición farmacéutica de acuerdo con 102, 103 ó 104, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 10 106. Una composición farmacéutica de acuerdo con 102, 103, 104 ó 105, en donde hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3,
- 15 107. Composición farmacéutica de acuerdo con 102, 103, 104, 105 ó 106, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos e hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
108. Composición farmacéutica de acuerdo con 107, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
109. Composición farmacéutica de acuerdo con 108, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica neutro, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
- 20 110. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 25 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
111. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- 30 a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 35 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
112. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
- 40 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 45 113. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;

- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 5
114. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- 10
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 15
115. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- 20
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 25
116. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 ó 109, que comprende al menos:
- a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de matriz de liberación prolongada;
- 30
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
- 35
117. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115 ó 116 en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.
- 40
118. Composición farmacéutica de acuerdo con 117, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.
119. Composición farmacéutica de acuerdo con 117 ó 118, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
- 45
120. Composición farmacéutica de acuerdo con 117, 118 ó 119, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.
121. Composición farmacéutica de acuerdo con 117, 118, 119 ó 120, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.
- 50

122. Composición farmacéutica de acuerdo con 117, 118, 119, 120 ó 121, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.
123. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 ó 122, en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
124. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122 ó 123, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:
- | | |
|--------------|---|
| en 1 hora: | 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 2 horas: | 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 3 horas: | 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 4 horas: | 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 6 horas: | 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 8 horas: | 50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 10 horas: | 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos, |
| en 12 horas: | 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos. |
125. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 ó 124, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.
126. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 ó 125, que comprende al menos:
- al menos un material de liberación prolongada;
 - al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde la
 - composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
127. Una composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:
- al menos un material de liberación prolongada;
 - al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde la
 - composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 3% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
128. Composición farmacéutica de acuerdo con 127, en donde la composición farmacéutica de liberación prolongada está tratada térmicamente.
129. Una composición farmacéutica de acuerdo con 127 ó 128, en donde el al menos un material de matriz de liberación prolongada e hidromorfona o el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.
130. Una composición farmacéutica de acuerdo con 127, 128 ó 129, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre los ingredientes activos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.

131. Una composición farmacéutica de acuerdo con 127, 128, 129 ó 130, en donde hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma están presentes en la composición farmacéutica en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.
- 5 132. Composición farmacéutica de acuerdo con 127, 128, 129, 130 ó 131, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
- 10 133. Composición farmacéutica de acuerdo con 132, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
134. Composición farmacéutica de acuerdo con 133, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica neutro, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
135. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 15 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
136. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 25 a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
137. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- a) al menos un alcohol graso como material de liberación prolongada;
- 35 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dicho material de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
138. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 40 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa como materiales de liberación prolongada;
- 45 b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.

139. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 5 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 10 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
140. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 15 a) al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 20 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
141. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 ó 134, que comprende al menos:
- 25 a) al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico, preferentemente al menos un (co)polímero de ácido (met)acrílico neutro tal como Eudragit®NE, al menos un éter de celulosa, preferentemente al menos un éter de celulosa hidrófobo tal como etil celulosa y al menos un alcohol graso como materiales de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, en donde
- 30 c) hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan con dichos materiales de liberación prolongada para formar una matriz de liberación prolongada.
142. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, ó 141 en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.
- 35 143. Composición farmacéutica de acuerdo con 142, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.
144. Composición farmacéutica de acuerdo con 142 ó 143, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
- 40 145. Composición farmacéutica de acuerdo con 142, 143 ó 144, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.
146. Composición farmacéutica de acuerdo con 142, 143, 144 ó 145, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.
- 45 147. Composición farmacéutica de acuerdo con 142, 143, 144, 145 ó 146, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.
148. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, ó 147 en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 50

149. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147 ó 148, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:

5	en 1 hora:	5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 2 horas:	15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 3 horas:	30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 4 horas:	35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 6 horas:	40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
10	en 8 horas:	50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 10 horas:	60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
	en 12 horas:	65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.

150. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 ó 149 en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.

151. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 ó 150, que comprende al menos:

- 25 a) al menos un material de liberación prolongada;
- b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma; y en donde la
- c) composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la
- 30 composición farmacéutica a condiciones de estrés.

152. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1 a 151, en donde se utilizan clorhidrato de hidromorfona y clorhidrato de naloxona.

153. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1 a 152, en donde se utilizan aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 48 mg o aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.

154. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de 1 a 153 en donde se utilizan aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 128 ó aproximadamente 256 mg de clorhidrato de naloxona.

155. Método para elaborar una composición farmacéutica oral de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de 1 a 154, que comprende al menos las etapas de:

- 45 a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- b) opcionalmente seleccionar gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- c) opcionalmente adicionar material de liberación prolongada adicional,
- 50 d) comprimir dichos gránulos de la etapa a), b) o c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en forma de un comprimido;
- e) opcionalmente tratar térmicamente dichos gránulos comprimidos;
- f) opcionalmente disponer un recubrimiento de liberación prolongada o bien sobre los gránulos de la etapa a), b) o c) o bien sobre la composición monolítica obtenida en la etapa d) o e);
- g) opcionalmente curar la composición obtenida.

55 156. Método de acuerdo con 155, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:

- 5
 5 aa) mezclar un material de liberación prolongada con al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y opcionalmente con un material de relleno, un lubricante, un aglutinante, un modificador de la velocidad de liberación, un agente esferonizante y/o un agente de anti-pegajosidad;
 ab) granular en seco o en húmedo dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos;
 ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).
157. Método de acuerdo con 156, en donde al menos la etapa ab) se realiza mediante granulación en bombo giratorio o granulación en lecho fluidificado.
- 10
 158. Método de acuerdo con 155, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:
 aa) mezclar un material de liberación prolongada con al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y opcionalmente con un agente esferonizante, un material de relleno, un lubricante, un aglutinante, un modificador de la velocidad de liberación, y/o un agente de anti-pegajosidad;
 ab) extruir dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos; y opcionalmente esferonizar dichos gránulos de la etapa ab);
 ac) secar dichos gránulos de la etapa ab).
- 15
 159. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 158, en donde el secado en la etapa ac) tiene lugar a una humedad en el intervalo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5,0 % a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 20
 160. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 159, en donde en la etapa b) se seleccionan gránulos de un tamaño medio en el intervalo de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 2 mm.
- 25
 161. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 160, en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
- 30
 162. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 160, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos e hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras naturales y sintéticos.
- 35
 163. Método de acuerdo con 162, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
- 40
 164. Método de acuerdo con 163, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero de base (met)acrílica neutro, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
- 45
 165. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 155 a 164, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un esferonizante y al menos un agente de anti-pegajosidad.
- 50
 166. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 165, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.
- 55
 167. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 166, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
168. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 167, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa.
169. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 168, en donde como modificadores de la velocidad de liberación se utilizan hidroxipropilmetil celulosa, un (co)polímero de ácido (met)acrílico aniónico tal como Eudragit RSPO y/o goma de xantano.
170. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 169, en donde como agente esferonizante se utiliza celulosa microcristalina.
171. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 170, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C:
- en 1 hora: 5 a 45% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 2 horas: 15 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 3 horas: 30 a 70% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,

- 5 en 4 horas: 35 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 6 horas: 40 a 80% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 8 horas: 50 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 10 horas: 60 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
 en 12 horas: 65 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.
- 10 172. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 171, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con hasta 40% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C, en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado con 0% etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.
- 15 173. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 172, en donde se utilizan clorhidrato de hidromorfona y clorhidrato de naloxona.
- 20 174. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 172, en donde se utilizan aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 48 mg o aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.
175. Método de acuerdo con cualquiera de 155 a 172, en donde se utilizan aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 128 ó aproximadamente 256 mg de clorhidrato de naloxona.
- 25 176. Composición farmacéutica obtenible por un método de acuerdo con cualquiera de 155 a 175.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral de liberación prolongada que comprende al menos:
 - a) al menos un material de liberación prolongada;
 - b) al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma, estando presentes en la composición farmacéutica la hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma en una relación en peso de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2 ó aproximadamente 1:3.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el al menos un material de liberación prolongada e hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma se combinan tal que se forma una matriz de liberación prolongada.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el material de liberación prolongada se selecciona del grupo que comprende polímeros hidrófobos o hidrófilos, material derivado de proteínas, gomas, hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, carbohidratos digeribles, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites naturales y sintéticos y ceras naturales y sintéticas.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el material de liberación prolongada es un éter de celulosa, un (co)polímero de base (met)acrílica y/o un alcohol graso.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el material de liberación prolongada es un (co)polímero neutro de base (met)acrílica, un éter de celulosa hidrófobo y/o un alcohol graso.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, ó 5, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho material de relleno es lactosa anhidra.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en donde como lubricantes se utilizan estearato de magnesio y/o talco.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, 7, u 8, en donde como aglutinante se utiliza hidroxipropil celulosa
10. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en donde la matriz de liberación prolongada está tratada térmicamente.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, en donde el tratamiento térmico 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 10 minutos a aproximadamente 3 horas.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en donde un recubrimiento de liberación prolongada está dispuesto sobre la matriz de liberación prolongada.
13. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, en donde la composición libera los agentes farmacéuticamente activos con la siguiente velocidad de liberación *in vitro* cuando se mide utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea en 500 ó 900 ml de Fluido gástrico simulado a 75 ó 100 rpm a 37°C es:

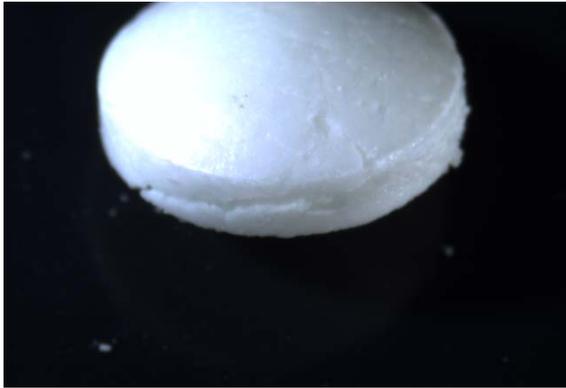
en 1 hora:	25 a 55% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 2 horas:	45 a 75% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 3 horas:	55 a 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 4 horas:	60 a 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 6 horas:	70 a 100% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 8 horas:	más del 85% en peso de los agentes farmacéuticamente activos,
en 10 horas:	más del 90% en peso de los agentes farmacéuticamente activos.
14. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, en donde la relación de la cantidad de los agentes farmacéuticamente activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con hasta

- 40% de etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C en comparación con la cantidad de los agentes activos liberada después de 0,5, 1 ó 2 horas de disolución *in vitro* de la forma de dosificación en 500 ó 900 ml de Fluido Gástrico Simulado con 0% de etanol utilizando el método de la paleta de la Farmacopea Europea a 75 ó 100 rpm a 37°C es aproximadamente 2:1 ó menor, es aproximadamente 1,5:1 ó menor, es aproximadamente 1:1 ó menor, aproximadamente 1:1,2 ó menor, aproximadamente 1:1,4 ó menor, aproximadamente 1:1,6 ó menor, aproximadamente 1:1,8 ó menor, aproximadamente 1:2 ó menor, aproximadamente 1:2,5 ó menor aproximadamente 1:3 ó menor o aproximadamente 1:5 ó menor.
- 5
15. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14, en donde la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés libera los agentes farmacéuticamente activos sustancialmente con la misma velocidad de liberación que antes de someter la composición farmacéutica a condiciones de estrés.
- 10
16. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15, en donde la composición farmacéutica después de un almacenamiento bajo condiciones de estrés tiene menos de un 4% de sustancias totales relacionadas con hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y/o relacionadas con naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 15
17. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16, en donde la composición farmacéutica es una formulación multiparticulada.
- 20
18. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17, en donde se utilizan clorhidrato de hidromorfona y clorhidrato de naloxona.
- 25
19. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18, en donde se utiliza clorhidrato de hidromorfona en cantidades equivalentes a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 48 mg o aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona anhidra.
- 30
20. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ó 19, en donde se utiliza clorhidrato de naloxona en cantidades equivalentes a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 128 ó aproximadamente 256 mg de clorhidrato de naloxona anhidra.
- 35
21. Método para elaborar una composición farmacéutica oral de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende al menos las etapas de:
- 40
- a) producir gránulos que comprenden al menos un material de liberación prolongada, al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma,
- b) opcionalmente seleccionar gránulos de la etapa a) de tamaño sustancialmente uniforme;
- c) opcionalmente añadir material de liberación prolongada adicional;
- d) opcionalmente comprimir dichos gránulos de la etapa a), b) o c) para obtener una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en forma de un comprimido;
- e) opcionalmente tratar térmicamente dichos gránulos comprimidos de las etapas a), b), c) o d);
- 45
- f) opcionalmente recubrir con un recubrimiento de liberación prolongada;
- g) opcionalmente curar la composición.
22. Método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la etapa a) comprende las siguientes etapas:
- 50
- aa) mezclar un material de liberación prolongada con al menos hidromorfona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos naloxona o una sal o derivado farmacéuticamente aceptables de la misma y opcionalmente con al menos un material de relleno, al menos un lubricante, al menos un aglutinante, al menos un modificador de la velocidad de liberación, al menos un agente esferonizante y/o al menos un agente de anti-pegajosidad;
- ab) granular en seco o extruir dicha mezcla de la etapa aa) para obtener gránulos;
- ac) opcionalmente secar dichos gránulos de la etapa ab).

23. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22, en donde el tratamiento térmico tiene lugar a una humedad ambiente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 90°C y durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 90 minutos.
 24. Composición farmacéutica oral de liberación prolongada, obtenible por un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23.
- 5

Figura 1

a)



Núcleo de comprimido no tratado

b)



Núcleo de comprimido tratado térmicamente @ 55C durante 30 mins

Figura 2

RESUMEN DE RESULTADOS
HIDROMORFONA

N = 11

Parámetros	Test (Hidromorfona-Naloxona)						Referencia (Hydromorph Contin (C))		
	Media	Test-1 (A) N = 11		Media	Test-2 (B) N = 10		Media	N = 11	
		SD	CV (%)		SD	CV (%)		SD	CV (%)
AUC _{0-t} (pg·h/mL)	6027.10	1602.27	26.58	5721.45	1850.89	32.35	5905.86	1749.06	29.62
AUC _{0-inf} (pg·h/mL)	7762.05	2923.79	37.67	7440.21	2831.42	38.06	7131.66	1723.95	24.17
AUC _{0-inf} (%)	81.49	14.83	18.20	80.08	15.39	19.22	82.63	10.76	13.02
AUC _{0-12h} (pg·h/mL)	2808.57	654.85	23.32	2818.37	1056.88	37.50	2782.87	1018.48	36.60
AUC _{∞-inf} (%)	38.72	9.74	25.16	39.36	9.31	23.65	38.72	8.09	20.89
C _{max} (pg/mL)	454.34	159.24	35.05	568.34	257.83	45.36	392.47	124.09	31.62
T _{max} (h)	4.23	1.91	45.26	1.66	0.34	20.24	5.27	2.53	48.00
T _{max} * (h)	5.00	2.49	-	1.51	0.50	-	5.00	0.99	-
K _{el} (h ⁻¹)	0.0594	0.0262	44.06	0.0530	0.0205	38.70	0.0587	0.0218	37.11
T _{½el} (h)	14.92	9.60	64.37	16.78	12.41	73.93	13.60	5.73	42.11

* Se presentan medianas y rangos intercuartílicos.