



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 868**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02731767 .6**

86 Fecha de presentación : **10.05.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1389092**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54

Título: **Forma de dosificación de opioide para impedir el consumo abusivo.**

30

Prioridad: **11.05.2001 US 290438 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73

Titular/es: **Endo Pharmaceuticals Inc.**
100 Endo Boulevard
Chadds Ford, Pennsylvania 19317, US

72

Inventor/es: **Kao, Huai-Hung;**
Zeng, Yadi;
Howard-Sparks, Michelle y
Jim, Fai

74

Agente: **Esteban Pérez-Serrano, María Isabel**

ES 2 275 868 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación de opioide para impedir el consumo abusivo.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones opioides para impedir el consumo abusivo.

Antecedentes de la invención

10

La morfina, un opioide clásico, ha sido conocida, durante muchos años, como un compuesto analgésico muy poderoso. Su potencial como objeto de abuso ha sido conocido durante casi todo este tiempo. La morfina y otros opioides y derivados son utilizados en la industria farmacéutica como analgésicos narcóticos, hipnóticos, sedantes, antidiarreicos, antiespasmódicos y antitusivos. La mayoría de las veces, se utilizan como poderosos analgésicos.

15

Los opioides son bien conocidos por presentar efectos adictivos. A pesar del potencial de adicción y de abuso, los opioides son ampliamente utilizados debido a sus superiores y poderosas propiedades analgésicas.

20

Entre tales opioides se incluyen codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, buprenorfina, fentanilo, derivados de fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, metadona, morfina, oxycodona, oximorfona y propoxifeno.

25

En el pasado, el abuso de opioides generalmente ha estado limitado a drogas ilícitas fabricadas en laboratorios ilegales. El abuso de opioides farmacéuticos era bastante limitado. Por lo tanto, la acción de los fabricantes de opioides farmacéuticos tendría, en el pasado, poco o ningún efecto en el abuso ilegal de opioides.

Recientemente, sin embargo, la tendencia ha ido cambiando. El abuso de opioides farmacéuticos ha ido incrementando. Esto es especialmente cierto en el caso de las formas de dosificación de opioides de liberación prolongada.

30

Las formas de dosificación de opioides de liberación prolongada están destinadas para dosificaciones de frecuencia reducida. Por lo tanto, cada tableta debe contener la cantidad de opioide que estaría contenida en varias tabletas de liberación inmediata.

35

Esto resulta en la producción de formas de dosificación que presentan cantidades de opioides sustancialmente incrementadas. Una sola tableta de liberación prolongada puede proporcionar mucha más cantidad de opioide al potencial abusador que las formas de dosificación de liberación inmediata, de dosis reducida.

40

Esto resulta en una sensación de euforia más fuerte, o “colocón” de las tabletas de liberación controlada que la sensación que un abusador recibiría de una tableta de liberación inmediata. Esto hace que dichas tabletas sean más deseables para un abusador.

45

Los intentos anteriores de composiciones opioides para impedir el consumo abusivo, para administración oral, han incluido un opioide que presenta una actividad sustancial oralmente así como una actividad cuando es administrada mediante inyección, conjuntamente con un antagonista opioide que resulta menos efectivo oralmente que mediante una inyección.

50

Esto ayuda a prevenir el abuso que implica la trituración y la disolución de la composición, seguidos de la inyección. La mayoría de las prescripciones de composiciones farmacéuticas de analgésicos opioides son tabletas diseñadas para la administración oral. Por lo tanto, los antagonistas opioides que presentan una biodisponibilidad oral muy baja, presentan una acción reducida cuando se toman oralmente, en dosis que resultan eficaces parenteralmente.

Por lo tanto, el antagonista presenta un efecto reducido cuando la tableta es tomada como se pretende pero presenta un efecto enormemente mejorado si se abusa de la tableta parenteralmente.

55

Tales antagonistas opioides presentan un efecto sustancialmente incrementado cuando son suministrados directamente en la corriente sanguínea. De esta manera, el abuso del opioide mediante la trituración de la tableta, disolviéndola e inyectándola o esnifándola (administración intranasal), provocaría que el antagonista presentara todo su efecto, esencialmente bloqueando los receptores opioides, impidiendo que el abusador reciba un efecto opioide, e induciendo un síndrome de abstinencia en personas dependientes de opioides.

60

Además, en el pasado, las tabletas presentaban una dosificación relativamente baja, y contenían niveles bajos de opioide cuando se comparan con las tabletas de liberación prolongada, actualmente en uso, y eran necesarias muchas más tabletas para los abusadores. Por lo tanto, el abuso oral era más difícil y menos común.

65

Con el incremento en el abuso oral de las composiciones opioides de liberación prolongada, resultaría beneficioso el desarrollo de una tableta que hiciese que el abuso oral resultara más difícil, menos deseable y aversivo para los abusadores de opioides.

Una aplicación de patente que describe los intentos de resolver el problema del abuso de la liberación controlada de opioides es la publicación de aplicación de patente PCT, WO 01/58451 de Euroceltique, S.A. Esta publicación expone una formulación agonista opioide oral que impide la manipulación, que presenta un agonista opioide en forma liberable, y un antagonista opioide aislado que es sustancialmente no liberado cuando la forma de dosificación es administrada intacta.

La proporción entre la cantidad de antagonista opioide liberado desde la forma de dosificación, después de la manipulación, y la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta es de 4:1 o superior.

Sin embargo, mientras esto puede ayudar a impedir el abuso que implica la trituración de una tableta, todavía existe una necesidad de formulaciones que impidan el abuso de opioides. La presente invención está dirigida a una tableta semejante.

Descripción de la invención

La presente invención es tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada que comprende un agonista opioide y un antagonista opioide, contenidos en una sola tableta. El antagonista se encuentra tanto en forma de liberación inmediata como en forma de liberación controlada. Una parte del antagonista puede encontrarse en la misma matriz que el agonista y en una matriz separada de la matriz del agonista.

La presente invención se refiere asimismo a una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada que comprende un agonista opioide en una matriz y un antagonista opioide en una matriz separada de la matriz del agonista opioide, así como en un recubrimiento de la tableta.

La matriz separada para el antagonista permite la consecución de velocidades de liberación independientes para el agonista opioide y el antagonista opioide, mientras que el antagonista en el recubrimiento o en la capa de liberación inmediata permite la liberación inmediata de parte del antagonista cuando la tableta es tomada.

El antagonista puede ser liberado muy lentamente, o puede ser parcialmente contenido, y parcialmente liberado cuando la tableta es tomada oralmente. La trituración de la tableta permite la liberación completa del antagonista opioide, impidiendo o desalentando el abuso.

Además, debido a que no todo el antagonista opioide se encuentra aislado, la disolución de la tableta también liberará la suficiente cantidad de antagonista opioide para desalentar el abuso parenteral. Sin embargo, una administración normal no liberará la suficiente cantidad de antagonista para afectar a las propiedades analgésicas del agonista.

Realización preferente de la invención

La presente invención se basa en el principio de que algunas sustancias resultan indeseables cuando se abusa oralmente o parenteralmente de un opioide. Un grupo de tales sustancias, los antagonistas opioides invierte y bloquea la respuesta opioide.

Los antagonistas opioides pueden bloquear una respuesta independientemente de cómo son administrados, pero algunos son mucho más potentes cuando se administran parenteralmente que cuando se administran oralmente.

De esta manera, si cualquier antagonista es introducido en cantidades suficientes con un opioide en un abusador intencional, el antagonista bloqueará el deseado efecto de euforia y puede inducir el síndrome de abstinencia, dependiendo de la dosis proporcionada.

Si dicho antagonista es introducido en una tableta farmacéutica, una vez que los abusadores determinan que la tableta no producirá un efecto de euforia, y que puede inducir el síndrome de abstinencia, los abusadores pueden cesar en el abuso de tabletas ya que no les ayudará a conseguir su objetivo de obtener un efecto de euforia.

Si la tableta induce el síndrome de abstinencia en un adicto, el adicto evitará la tableta, ya que la inducción del síndrome de abstinencia es un suceso particularmente molesto.

El síndrome de abstinencia inducido para un adicto a los opioides puede presentarse con síntomas que incluyen náuseas, vómitos, sudores fríos, escalofríos, ansiedad, paranoia, dolores, calambres, espasmos musculares y un sinnúmero de otros síntomas molestos.

Una tableta que induce el síndrome de abstinencia sería indeseable para un adicto. Por lo tanto, la producción de una tableta de este tipo u otra forma de dosificación frenará el abuso. Por supuesto, la tableta debe, al mismo tiempo, ser eficaz para un paciente que toma la tableta u otra forma de dosificación por su efecto analgésico terapéutico. Aunque se hace referencia en la presente memoria a "tabletas", un experto en la materia apreciará que la presente invención puede ser aplicada igualmente a cápsulas u otras formas de dosificación.

ES 2 275 868 T3

La tableta de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de opioide analgésico para una administración oral. La forma de dosificación es, en cierta manera, similar a las ya producidas y utilizadas para el alivio de dolor, de moderado a severo, en personas.

5 Frecuentemente, las tabletas comercializadas en la actualidad son utilizadas para aliviar el dolor de pacientes con cáncer y otros pacientes que experimentan dolor agudo. Sin embargo, la tableta de la presente invención difiere de las tabletas de la técnica anterior en que incluye un mecanismo para impedir el abuso.

10 Este mecanismo se centra alrededor de los antagonistas opioides incluidos en la tableta. Los antagonistas pueden encontrarse en una matriz que proporciona una velocidad de liberación reducida, o en una matriz que proporciona una liberación esencialmente pequeña o no proporciona liberación alguna del agente cuando la tableta es tomada oralmente.

15 De esta manera, el antagonista se encuentra aislado. Se añade un antagonista adicional para la liberación inmediata con el opioide. Este antagonista adicional puede ser el mismo que el primer antagonista o puede ser diferente del primer antagonista.

20 Un problema con las tabletas de la técnica anterior, incluso con aquellas que presentan un antagonista aislado, es que una cuidadosa disolución de la tableta sin trituración (como por ejemplo dejando la tableta en agua durante la noche) extraerá el opioide sin el antagonista, permitiendo el abuso. Los adictos son sorprendentemente ingeniosos inventando procedimientos de abuso. Por lo tanto, se debería cerrar este camino al abuso.

25 Por lo tanto, la presente invención incluye un agonista opioide y dos partes diferentes de antagonista opioide. La primera matriz contiene antagonista opioide y es preparada de tal manera que pretende aislar y ralentizar o impedir completamente la liberación del antagonista. La primera matriz puede presentar forma de micropartículas, dispersadas regularmente por toda la segunda matriz, o puede tomar otra forma.

30 La segunda matriz generalmente forma el grueso de la tableta e incluye el agonista opioide. La segunda matriz es una matriz estándar para una tableta del tipo deseado (bien de liberación controlada para tabletas de larga duración, o de liberación inmediata para tabletas normales (4 horas)).

En los casos en los que la primera matriz presenta otra forma, puede, por ejemplo, formar un núcleo sólido de la tableta con la segunda matriz que lo rodea, o puede formar una capa, en una tableta multicapa.

35 En los casos en los que la primera matriz se presenta en forma de pequeñas partículas, o en los casos en los que la primera matriz forma el núcleo de la tableta, puede utilizarse un recubrimiento para ralentizar la liberación de antagonista opioide desde la primera matriz.

40 En cualquier caso, resulta importante que la trituración de la tableta liberará el opioide presente en la primera matriz, mientras que una lenta disolución de la tableta (tal como ocurre cuando la tableta es tomada por un paciente) no lo liberará. Se proporciona un antagonista adicional en una forma de liberación inmediata para impedir la disolución cuidadosa y el abuso de la tableta.

45 Tal como se ha indicado anteriormente, la tableta incluye una segunda dosis de antagonista opioide en una forma de liberación inmediata. Este antagonista es liberado cuando un paciente toma la tableta. Preferentemente, este antagonista es inducido en la tableta a un nivel bajo, de manera que la toma de la tableta, de una manera normal, no antagonizará la propiedad analgésica del opioide. Sin embargo, si un abusador disuelve lentamente la tableta y administra el líquido sobrenadante parenteralmente, el antagonista antagonizará el opioide y puede inducir el síndrome de abstinencia en personas dependientes. Esto actúa para impedir la disolución cuidadosa y el abuso de la tableta. El antagonista de liberación inmediata puede estar contenido bien en un recubrimiento o bien en una capa matricial de liberación inmediata separada.

50 El antagonista utilizado en la forma de liberación inmediata puede ser cualquier antagonista adecuado, entre los que se incluyen naloxona, naltrexona, nalorfina, diprenorfina, levalorfano, pentazocina, metazocina, ciclazocina, etazocina, N-ciclopropilmetil-7, 8 dihidro-14-hidroxinormorfina, o 21-ciclopropil z, -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etano-tetrahidroorpavina (o diprenorfina).

55 En una forma de realización preferente, en la primera matriz se utiliza un antagonista opioide diferente del que se utiliza en la tercera matriz o en el recubrimiento. Específicamente, resulta preferente la utilización de naloxona en la tercera matriz o en el recubrimiento. La naloxona presenta una proporción oral: parenteral muy elevada. La naloxona muestra una biodisponibilidad muy baja cuando es administrada oralmente, sin embargo muestra una alta biodisponibilidad y una alta eficacia cuando es administrada parenteralmente.

60 Por lo tanto, la inclusión de naloxona en la tercera matriz o en el recubrimiento permitirá a un paciente que utiliza la tableta recibir la naloxona oralmente. Pero debido a su baja biodisponibilidad, la naloxona presentará poco o ningún efecto en el paciente. Sin embargo, en el caso de que un abusador disuelva la tableta lentamente y administre la solución resultante parenteralmente, la naloxona presentará una actividad antagonista completa. El término "pa-

ES 2 275 868 T3

renteral”, tal como se utiliza en la presente memoria, pretende incluir cualquier administración en la que el opioide no es absorbido a través del tubo digestivo. Esto incluye, sin limitación, la administración intravenosa, sublingual e intranasal.

5 En esta forma de realización, resulta preferente la utilización de un antagonista opioide diferente de la naloxona en la primera matriz. Entre los antagonistas preferentes para la primera matriz se incluyen naltrexona, nalmeveno, levorfanol, ciclazocina o mezclas de los mismos. Estos antagonistas muestran un buen efecto antagonista cuando son administrados oralmente.

10 Por lo tanto, el antagonista producirá efectos no deseados en un abusador que mastica o tritura la tableta y que la administra oralmente. De manera alternativa, puede incluirse naloxona adicional para superar la baja biodisponibilidad oral, pero esto presentará un efecto incrementado no intencionado si es administrado parenteralmente.

15 La tercera matriz debería contener suficiente cantidad de antagonista para impedir el abuso. Esta cantidad puede variar con la rigidez de la tableta, pero generalmente, deberían utilizarse por lo menos aproximadamente 0,2 mg, preferentemente por lo menos aproximadamente 1 mg, más preferentemente por lo menos 2 mg y más preferente por lo menos aproximadamente 10 mg de antagonista en la tercera matriz de la tableta. La tercera matriz debería incluir suficiente cantidad de antagonista para impedir el abuso parenteral, pero no la cantidad suficiente para provocar un efecto en el usuario oral.

20 La primera matriz, aislante, que contiene el antagonista en la tableta de la invención impide sustancialmente la liberación del antagonista bajo circunstancias normales (es decir, cuando la tableta intacta es tomada oralmente).

25 Por lo tanto, la tableta puede ser cargada con una dosis suficiente del antagonista que, a pesar de la reducida eficacia oral del antagonista, en caso de que la tableta fuese triturada o masticada y tomada oralmente, la dosis de antagonista será suficiente para evitar el efecto opioide de euforia y puede también inducir el síndrome de abstinencia.

30 De esta manera, la tableta de la presente invención evitará también el abuso oral de tabletas de liberación controlada administradas oralmente, las cuales están siendo más frecuentemente abusadas. Con el abuso oral, los abusadores mastican o Trituran una tableta opioide de liberación controlada para convertir la tableta en un tipo de liberación inmediata con el fin de obtener una sensación de euforia o un “colocón”. En esta circunstancia, o si la tableta es disuelta e inyectada, el antagonista opioide evitará que el abusador reciba un “subidón de euforia” y puede también provocar el síndrome de abstinencia en personas dependientes de opioides impidiendo, de esta manera, el abuso.

35 De esta manera, la tableta de la presente invención debería evitar el abuso mediante la administración de la tableta en cualquier forma alterada, tanto triturada como disuelta, y tanto tragada, como esnifada o inyectada. Además, esta tableta resulta compatible con otros agentes o sistemas para impedir el abuso.

40 La tableta de la presente invención puede ser utilizada con un amplio rango de opioides. Específicamente, resulta más preferente la utilización de la tableta de la presente invención con opioides que presentan un elevado potencial de abuso. Los agonistas opioides utilizados en la presente invención pueden ser cualquier agonista, utilizados en general como analgésicos, entre los que se incluyen, pero sin limitarse a ellos, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, buprenorfina, fentanilo, derivados de fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona y propoxifeno y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

45 Específicamente, cualquier opioide adictivo en forma de una tableta oral es el objetivo de la presente invención. Más particularmente, la oxicodona de liberación controlada ha sido recientemente objeto de abuso y sería, por lo tanto, una buena candidata para su utilización en la presente invención. Sin embargo, mientras que las tabletas de liberación controlada han representado recientemente un problema particular, la tableta de la presente invención puede ser utilizada para tabletas de liberación inmediata así como para tabletas con formato de liberación controlada.

50 En la tableta de la presente invención, el antagonista opioide está contenido en una matriz separada del agonista opioide. Esa matriz separada puede formarse de muchas maneras diferentes. Una configuración apropiada es una matriz de liberación controlada uniforme con el antagonista opioide dispersado en la misma. Esa matriz de liberación controlada está formulada y granulada en gránulos muy pequeños.

55 A continuación, estos gránulos son incorporados a la matriz principal de la tableta. De esta manera, el antagonista está contenido en una matriz de liberación controlada separada que forma parte de la tableta entera. Los gránulos pueden también estar recubiertos para un aislamiento adicional del antagonista previamente a su incorporación a la tableta. Tras la ingestión, la dosis baja y oralmente ineficaz de antagonista opioide se disolvería, conjuntamente con (la matriz puede que se disuelva y puede que no se disuelva) el agonista opioide. Esta disolución libera el agonista opioide y los gránulos que contienen la dosis de antagonista opioide, oralmente eficaz, en una matriz de liberación reducida o en una matriz de no liberación.

ES 2 275 868 T3

A continuación, los gránulos que contienen antagonista pasan a través del cuerpo y salen del mismo, liberando sólo cantidades mínimas, terapéuticamente ineficaces, de antagonista opioide, o no liberando cantidad alguna de antagonista opioide.

5 Otra posible configuración para la tableta de la presente invención incorpora el antagonista opioide en una matriz de liberación inmediata. A continuación, la matriz puede ser granulada y recubierta con un recubrimiento de no liberación, tal como un polímero acrílico. A continuación, los gránulos son incorporados a una tableta de opioide de liberación inmediata o a una tableta de opioide de liberación controlada.

10 A continuación, la tableta es recubierta con antagonista. Tras la administración, la tableta libera antagonista y opioide a una velocidad predeterminada, pero los gránulos recubiertos no liberan antagonista. En vez de ello, los gránulos pasan a través de los intestinos y luego son eliminados del paciente. De esta manera, los gránulos recubiertos actúan como un excipiente y, bajo circunstancias normales, no presentan ningún efecto farmacológico en absoluto. Cualquier matriz de liberación controlada o inmediata adecuada puede ser utilizada para aislar el antagonista
15 opioide siempre que se utilice el recubrimiento de no liberación adecuado y siempre que la matriz y el agente sean compatibles.

De manera alternativa, podría formarse un gránulo de velocidad de liberación reducida utilizando una matriz de liberación inmediata con un recubrimiento de velocidad de liberación reducida sobre los gránulos formados.
20 Aunque la descripción de la invención describe una matriz de “no liberación” en una forma de realización, resulta posible que se produzca alguna filtración de antagonista opioide donde se especifica “no liberación”. Esto resulta aceptable siempre que la velocidad de liberación sea muy reducida (inferior a la necesaria para presentar un efecto farmacológico significativo). Esto resulta particularmente significativo en los casos en los que el opioide presenta una elevada biodisponibilidad oral y puede afectar a la acción terapéutica de la tableta, en caso de ser
25 liberado.

De esta manera, la definición de no liberación, tal como se utiliza en la presente memoria, debería incluir cualquier matriz de liberación reducida que permite una liberación inferior al 30% de un antagonista opioide durante un período de 12 horas bajo condiciones normales de administración oral.

30 Por supuesto, ninguna de las matrices de “no liberación” descritas en la presente memoria están destinadas a encapsular completamente el antagonista opioide u otros agentes con el fin de evitar la liberación cuando la tableta es triturada o es disuelta.

35 Además, puede formarse un recubrimiento de no liberación adecuado utilizando conjuntamente varios recubrimientos conocidos en una matriz granulada que contiene el antagonista opioide.

Por ejemplo, los gránulos que contienen el agonista pueden ser recubiertos con un recubrimiento que permite la liberación de material sólo a un valor de pH inferior a 5 (o inferior a 3), que a continuación es cubierto con un recubrimiento que permite la liberación de material sólo a un valor de pH superior a 5 (o superior a 7 o incluso superior a 9).

45 De esa manera, cuando la tableta es ingerida, el recubrimiento exterior evitará la liberación de agonista mientras los gránulos permanezcan en el estómago, y el recubrimiento interior evitará la liberación de material una vez que la tableta ha pasado a través del estómago hasta los intestinos, donde el pH se incrementa lo suficiente para disolver el recubrimiento exterior. Un experto en la materia podría formular una matriz adecuada para la utilización en la tableta de la presente invención.

50 La cantidad de antagonista utilizada en la tableta variará con la cantidad de agonista opioide utilizada (es decir, con la rigidez de la tableta), la dosis terapéutica del antagonista y la ruta de administración a evitar. En el caso de administración por inyección o administración intranasal, sólo se necesitan aproximadamente de 0,2 mg a 0,4 mg de naloxona para antagonizar el efecto opioide, para inducir la abstinencia en personas dependientes y para evitar el abuso.

55 Sin embargo, debido a la reducida eficacia de la naloxona cuando es tomada oralmente, se necesitan cantidades sustancialmente mayores para evitar el abuso oral cuando la naloxona es utilizada como el antagonista aislado.

60 Por lo tanto, debería haber por lo menos aproximadamente 0,1 mg, preferentemente por lo menos 1,0 mg, más preferentemente por lo menos aproximadamente 5.0 mg, y más preferentemente por lo menos aproximadamente 20 mg por tableta para evitar el abuso oral. Pueden utilizarse pequeñas cantidades de antagonistas con una mayor biodisponibilidad oral.

65 La cantidad de naloxona en cada tableta variará con la rigidez de la tableta, debido a que una mayor cantidad de opioide en la tableta puede requerir una mayor cantidad de antagonista para contrarrestarlo, pero también porque con tabletas de una mayor rigidez, los abusadores pueden dividir las tabletas en varias dosis más pequeñas, y sería muy deseable asegurar que cada dosis presente la suficiente cantidad de antagonista para evitar el abuso.

ES 2 275 868 T3

De esta manera, una tableta de oxycodona de 160 mg debería presentar más antagonista opioide que una tableta de oxycodona de 10 mg o de 20 mg. La proporción de opioide:antagonista opioide puede variar desde 1:3 hasta 2:1 porque la naloxona es utilizada en una matriz de velocidad de liberación reducida, o en una matriz de no liberación, permitiendo la incorporación de grandes cantidades de naloxona en la tableta.

5

De esta manera, una tableta podría incorporar 100 mg de naloxona o más en un formato de no liberación.

En relación a los antagonistas opioides, lo anterior ha sido descrito con respecto a la naloxona, pero la presente invención pretende abarcar la utilización de cualquier antagonista opioide conocido adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: naloxona, naltrexona, nalorfina, diprenorfina, levalorfan, pentazocina, metazocina, ciclazocina, etazocina, N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-14-hidroxinormorfinona, o 21-ciclopropil z, -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etano-tetrahidrooripavina (o diprenorfina) y las sales de adición de ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, el antagonista es un antagonista que, tal como la naloxona, presenta una eficacia sustancialmente mayor cuando se administra mediante una inyección que cuando se administra oralmente.

En una forma de realización adicional de la presente invención, el antagonista opioide no se encapsula ni se dispersa en el cuerpo de la tableta, sino que está contenido en el centro de la tableta y está rodeado por una matriz de liberación controlada. La matriz circundante contiene un agonista opioide. Cuando la tableta es tragada entera, la matriz circundante libera opioide a una velocidad controlada.

La velocidad es seleccionada de manera que la tableta es eliminada del cuerpo previamente a la liberación del antagonista en el centro de la tableta. De manera alternativa, pueden utilizarse capas adicionales para controlar adicionalmente la liberación del opioide. Por ejemplo, el nivel más exterior puede liberar una gran dosis de opioide, para proporcionar un alivio rápido del dolor, seguido de una liberación lenta para proporcionar un alivio continuado a lo largo del tiempo. Las capas podrían, de manera alternativa, liberar agonista opioide y antagonista opioide.

Por ejemplo, la tableta podría ser estratificada para producir una liberación lenta de opioide seguida de un pico rápido de antagonista, seguido de una liberación lenta de opioide y a continuación un pico rápido de antagonista. De esta manera, la liberación lenta de opioide ocupará primeramente los receptores y el pico de antagonista se producirá en una cantidad insuficiente y experimentará un metabolismo más rápido, y de esta manera no afectará la acción del opioide. Si la tableta es triturada, se liberaría un gran bolo de antagonista, interfiriendo con la acción del agonista, impidiendo un abuso futuro.

35

Los siguientes ejemplos, aunque no pretenden en modo alguno ser limitativos de la invención, son ilustrativos de la presente invención.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 275 868 T3

Ejemplo 1

Formulación A: 10 mg de oxycodona HCl/20 mg de Naloxona HCl

5	Gránulos de no liberación de Naloxona A	
10	Ingrediente	Cantidad/Unidad (mg)
	Naloxona HCl	10,00
	Celulosa microcristalina	18,66
15	Eudragit RS30D	22,93
	Surelease	6,91
	Subtotal	58,50
20	Tableta A - Capa de no liberación	
25	Gránulos de no liberación de Naloxona A	58,50
	Oxycodona HCl	10,00
30	Celulosa microcristalina	30,88
	Eudragit RSPO	28,98
35	Lauril sulfato sódico	2,86
	Hidróxido de magnesio	0,21
	Povidona	5,36
40	Cab-O-Sil	1,43
	Ácido esteárico	0,89
	Estearato de magnesio	0,89
45	Recubrimiento de liberación inmediata de Naloxona	
50	Naloxona HCl	10,00
	Opadry rosa	15,00
55	Agua	N/A
	Total	165,00

Proceso

60 *Gránulos de no liberación de naloxona A*

1. Mezclar naloxona y celulosa microcristalina.
- 65 2. Pulverizar Eudragit RS30D (suspensión al 30%) al polvo en un secador de lecho fluido. Secar a 60°C.
3. Pulverizar Surelease (suspensión al 15%) a los gránulos en el secador de lecho fluido. Secar a 60°C.

ES 2 275 868 T3

Tableta A

1. Mezclar todos los excipientes de la capa de no liberación excepto el ácido esteárico y el estearato de magnesio.
2. Mezclar el ácido esteárico y el estearato de magnesio con los gránulos.
3. Comprimir para formar la tableta.

Recubrimiento de liberación inmediata de naloxona

1. Disolver naloxona HCl en una suspensión de Opadry rosa (al 15%).
2. Pulverizar sobre la tableta A.

Disolución

La disolución se llevó a cabo según la especificación USP XXIV para aparatos de tipo II (método paleta) a 75 rpm utilizando HCl 0,1 N como medio de disolución. La temperatura del baño se fija a 37,5°C. Los parámetros de HPLC se fijan como sigue: Columna - Inertsil ODS 3,50 mm x 4,6 mm, tamaño de partícula: 3 μ m. Fase móvil: hexanosulfonato de sodio 30 mM al 80% y pH 3,0 \pm 1, acetonitrilo al 20%. El volumen de inyección es de 75 μ l. La temperatura de la columna es de 35°C, el caudal se fija a 1,0 ml/min. La longitud de onda se fija a 225 nm. El tiempo de ejecución es de 5,5 minutos.

Resultados y exposición

Formulación A		
	Tableta A no triturada	
<u>Tiempo</u>	<u>% de oxycodona disuelta</u>	<u>% de naloxona disuelta</u>
0	0,0	0,0
1	34,7	72,3
2	49,4	73,1
3	59,5	74,3
4	66,7	75,8
8	85,9	82,9
12	97,2	90,5

ES 2 275 868 T3

Ejemplo 2

Formulación B: 10 mg de oxycodona HCl/10 mg de naloxona HCl

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Gránulos de no liberación de Naloxona B	
Ingrediente	Cantidad/Unidad (mg)
Naloxona HCl	7,0
Fosfato dicálcico	52,0
Eudragit L30D-55	20,7
Eudragit RS30D	12,4
Subtotal	92,1
Tableta B - Capa de no liberación	
Gránulos de no liberación de Naloxona B	92,1
Oxycodona HCl	10,0
Celulosa microcristalina	22,5
Eudragit RSPO	119,3
Povidona 29/32	13,3
Cab-O-Sil	5,3
Estearato de magnesio	2,7
Total	265,0
Tableta B - Capa de liberación inmediata	
Naloxona HCl	3,0
Celulosa microcristalina	58,1
Povidona 29/32	2,0
Cab-O-Sil	1,3
Estearato de magnesio	0,7
Total	65,0
Peso total tableta B	330,0

ES 2 275 868 T3

Proceso

Gránulos de no liberación de naloxona B

1. Mezclar naloxona y fosfato dicálcico.
2. Pulverizar Eudragit L30D-55 (suspensión al 30%) sobre el polvo en un secador de lecho fluido. Secar a 60°C.
3. Pulverizar Eudragit R30D (suspensión al 30%) a los gránulos en un secador de lecho fluido. Secar a 60°C.

Tableta B - Capa de no liberación

1. Mezclar todos los excipientes de la capa de no liberación excepto el estearato de magnesio.
2. Mezclar el estearato de magnesio con los gránulos.
3. Comprimir para formar la tableta.

Tableta B - Bicapas de liberación inmediata/no liberación

1. Mezclar todos los excipientes de la capa de liberación inmediata excepto el estearato de magnesio.
2. Añadir y mezclar el estearato de magnesio a la mezcla de liberación inmediata.
3. Comprimir la capa de liberación inmediata sobre la capa de no liberación de la tableta B para formar tabletas bicapa.
4. Curar la tableta a 80°C durante 12 horas.

Disolución

La disolución se llevó a cabo según la especificación USP XXIV para aparatos de tipo I (método canastilla) a 100 rpm utilizando fluido gástrico simulado a pH 1,2 (HCl 0,1 N con cloruro sódico) sin enzimas durante la primera hora y fluido intestinal simulado a pH 6,8 (tampón de fosfato 10 mM sin enzimas) desde la hora 2 a la hora 12 como medio de disolución. La temperatura del baño se fija a 37,5°C. Los parámetros HPLC se fijan como sigue: Columna - Inertsil ODS 3,50 mm x 4,6 mm, tamaño de partícula: 3 µm. Fase móvil: hexanosulfonato de sodio 30 mM al 80% y pH 3,0 ± 1, acetonitrilo al 20%. El volumen de inyección es de 75 µl. La temperatura de la columna es de 35°C, el caudal se fija a 1,0 ml/min. La longitud de onda se fija a 225 nm. El tiempo de ejecución es 5,5 minutos.

Resultados y exposición

Formulación b		
	Tableta B no triturada	
Tiempo	% de oxicodona disuelta	% de naloxona disuelta
0	0,0	0,0
1	33,4	49,7
2	48,6	60,7
3	57,7	67,3
4	63,9	72,0
8	78,9	83,2
10	82,9	86,2

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso que comprende:

5 una primera matriz que incluye un primer antagonista opioide en el que la matriz proporciona una velocidad de liberación reducida o una liberación nula del antagonista;

una segunda matriz que incluye un agonista opioide; y

10 un recubrimiento que incluye un segundo antagonista opioide en una forma de liberación inmediata.

2. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso que comprende:

15 una primera matriz que incluye un primer antagonista opioide en el que la matriz proporciona una velocidad de liberación reducida o una liberación nula del antagonista;

una segunda matriz que incluye un agonista opioide; y

20 una tercera matriz que incluye un segundo antagonista opioide en una forma de liberación inmediata.

3. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que dicha forma de dosificación es una tableta que, cuando se encuentra intacta, está adaptada para liberar por lo menos el 30% del total de antagonista opioide en la primera hora, en base a la disolución según la especificación USP XXIV para aparatos de tipo I, método canastilla, a 100 rpm utilizando HCl 0,1 N como medio de disolución a 37,5°C (preferentemente por lo menos el 40% en la primera hora y no más del 65% en 12 horas).

4. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 3 en la que cuando dicha forma de dosificación es una tableta, está adaptada para liberar, cuando es triturada, por lo menos el 75% del total de antagonista opioide en la primera hora, en base a la disolución según la especificación USP XXIV para aparatos de tipo I, método canastilla, a 100 rpm utilizando HCl 0,1 N como medio de disolución a 37,5°C.

5. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 4 en la que dicho agonista opioide se selecciona de entre el grupo que consiste de codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfo-
35 na, levorfanol, meperidina, buprenorfina, fentanilo, derivados de fentanilo, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, oxycodona, oximorfona, metadona, morfina y propoxifeno y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

6. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 5 en la que por lo menos uno de dichos antagonistas opioides es seleccionado de entre el grupo que consiste de naloxona, naltrexona, nalorfina, diprenorfina, levalorfanol, pentazocina, metazocina, ciclazocina, etazocina, N-ciclopropilmetil-7,8-dihidro-14-hidroxi-
40 normorfinona y 21-ciclopropil z, -(1-hidroxi-1-metiletil)-6,14-endo-etano-tetrahidrooripavina (o diprenorfina).

7. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 6 en la que dicho primer antagonista opioide y dicho segundo antagonista opioide son el mismo o son diferentes.

8. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicación 7 en la que dicho primer antagonista opioide es naltrexona y dicho segundo antagonista opioide es naloxona.

9. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 8 en la que cuando dicha forma de dosificación es una tableta, está adaptada para la liberación de por lo menos aproximadamente el 50% del total de antagonista en la primera hora.

10. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 9 en la que dicha primera matriz es dispersada en dicha segunda matriz.

11. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicaciones 1 a 10 en la que dicha primera matriz está recubierta para evitar la liberación de dicho primer antagonista opioide.

12. Forma de dosificación farmacéutica oral para evitar el abuso según reivindicación 1 y reivindicaciones 3 a 11 en la que dicho recubrimiento incluye un antagonista opioide adicional.