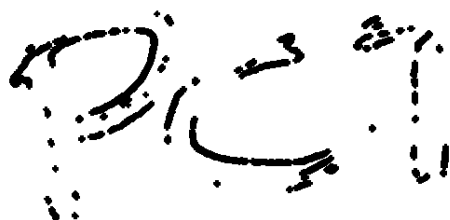


O.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-95272

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA , INVARIABLE E
INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00

71. SOLICITANTE EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D. C. 24 SEP 2004



PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04095278 00000000 Folios: 117
 Fecha (AMD): 2004-09-24 14:55:23
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

**2 SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **EURO-CELTIQUE S.A.**
 Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse
 Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo
 Lugar de Constitución: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

**3 REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE**
 Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12
 Teléfono: 285 7480 Fax 28 9287
 E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ OTRO ☐
 Cual _____

Número 79.397.879 TP 68.995 del
 de Bogotá C.S.J.

**4 INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **Bianca BROGMANN - Silke MUHLAU - Christof SPITZLEY**
 Dirección: Hinter dem Brot 4 - Basaltweg 19 - Ringstrasse 7a
 Nacionalidad o Domicilio: Ulm - Dietz - Elbtal-Heuchelheim (Rep. Federal de Alemania)

5 PCT (88)
 Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03541 Fecha: 04/04/03
 Publicación Internacional No. WO 03/084504 A2 Fecha: 16/10/03

**6 Título (84) MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE
COMPUESTOS ACTIVOS**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

8 Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
Si ☒ No ☐	<u>ALEMANIA</u>	<u>Abril 5, 2002</u>	<u>102 15 131.8 - 102 15 087.2</u>

9 Comprobante de pago N°: 75819 **Fecha:** _____

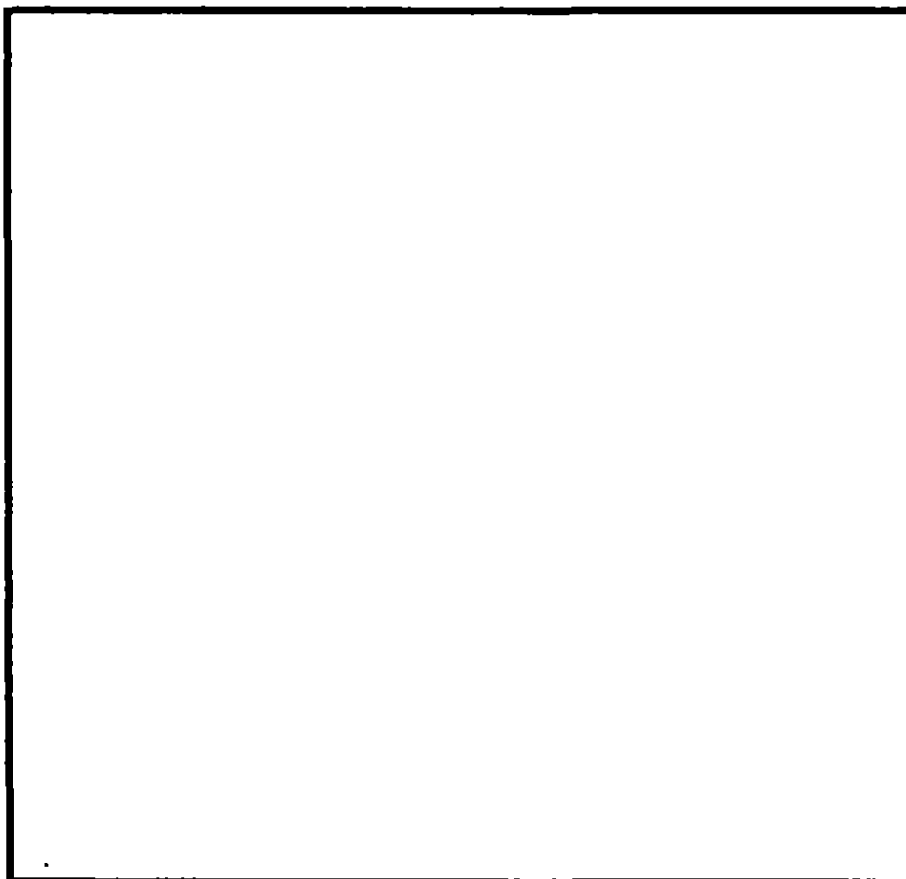
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Invenor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA

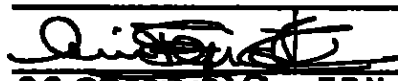


12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE:

FIRMA:


C.C. 243017519 de Bogotá T.P No. 01995 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04095278 00000000 Folios: 117
Fecha (AMD): 2004-09-24 14:55:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - .75,819
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2004

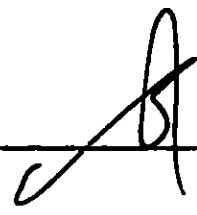
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-E	23470740	24/09/2004	422,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

TITULO DE LA INVENCION: Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos

RESUMEN: Formulación farmacéutica de almacenamiento estable que comprende preferentemente dos compuestos activos en una matriz de difusión no hinchable, con lo cual los compuestos son liberados de dicha matriz de una manera sostenida, invariable e independiente, si se trata de varios compuestos, y la matriz está definida con respecto a sus características sustanciales de liberación por la presencia de etilcelulosa y al menos un alcohol graso. La invención también se refiere a métodos para producir dichas formulaciones farmacéuticas.

Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable, y cuando hay varios compuestos presentes, de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales, la matriz está formada por cantidades de etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso.

La invención también incluye un método para producir formulaciones farmacéuticas de almacenamiento estable, que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión no hinchable, en donde por lo menos un compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable y, cuando hay varios compuestos presentes, además de manera independiente.

Las formulaciones de liberación sostenida de preparaciones farmacéuticas juegan un papel central en el desarrollo de las terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un mayor período de respuesta farmacológica luego de la administración de la droga que el que por lo general se expe-

rimenta luego de la administración de formas de dosificación de liberación rápida. Las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen cantidades relativamente grandes del compuesto farmacéuticamente activo y que liberan los compuestos de manera controlada y regulada durante un período de tiempo mayor (por lo general, de 2 a 16 horas), aseguran que se reduzca la frecuencia con la que el paciente debe tomar el medicamento y que se logre un mayor cumplimiento por parte de los pacientes.

La mayor duración de la liberación y el efecto prolongado concomitante de los compuestos activos, como lo aseguran las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, proporciona además muchos beneficios terapéuticos que no se logran con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata y acción a corto plazo. Al usar preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, la terapia puede continuarse, p.ej., durante toda la noche sin necesidad de interrumpir el sueño del paciente. Esto tiene mucha importancia en, p.ej., el tratamiento de los pacientes con epilepsia, en donde puede prevenirse así la aparición de ataques nocturnos. De la misma manera, los pacientes que sufren de dolor crónico pueden gozar de un sueño sin interrupciones.

Desde el punto de vista medico-farmacológico, una ventaja de las formulaciones de liberación sostenida es la muy uniforme concentración del compuesto activo en la sangre, lo

que da como resultado un efecto duradero y una reducción de los efectos colaterales. La reducción de los efectos colaterales juega un papel decisivo durante, p.ej., el uso de opioides para la terapia para el dolor. Los efectos colaterales inducidos por los opioides incluyen, entre otros, el riesgo de que se desarrolle una adicción. Como el potencial de adicción de un componente activo no está definido por el compuesto mismo sino en cambio por la manera en que se lo administra y la farmacodinámica que resulta de allí (p.ej., por la velocidad con que el cerebro encuentra un compuesto activo), la liberación sostenida de un analgésico opioide puede reducir el potencial de adicción de estos compuestos activos (Nolte, T.: STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie, 2001, Vol- 2).

Como las formulaciones de liberación sostenida permiten una concentración uniformemente alta del compuesto activo en la sangre, la biodisponibilidad del compuesto activo aumenta. Una multitud de factores contribuyen a la biodisponibilidad del compuesto activo. Dichos factores incluyen la concentración del compuesto activo en el respectivo fluido fisiológico (p.ej., en la sangre), la capacidad de absorción del compuesto activo a través de las membranas (p.ej., para la re-absorción en el sistema gastrointestinal y la disponibilidad del compuesto activo en el sitio del tejido deseado.

Para ser absorbido, p.ej. por el sistema intestinal, el

compuesto activo debe estar en una solución. El tiempo que se requiere para que una proporción dada de un compuesto activo presente en una unidad de dosificación de una preparación farmacéutica se disuelva en el respectivo fluido fisiológico, se denomina tiempo de disolución, tiempo de liberación o velocidad de liberación. El tiempo de disolución de un compuesto activo se determina como la proporción del compuesto activo liberada de una unidad de dosificación durante un período específico de tiempo en base a un método de verificación puesto en práctica bajo condiciones estandarizadas. El fluido fisiológico en el que se determina el tiempo de disolución del compuesto activo puede ser, p.ej., el fluido del sistema gastrointestinal. En virtud de los últimos adelantos de la ciencia, existen muchos procedimientos de verificación satisfactorios para medir el tiempo de disolución para formulaciones farmacéuticas (y, correspondientemente, para las velocidades de liberación de los compuestos activos), y estos procedimientos de verificación se describen en los compendios oficiales de todo el mundo.

Entre los diversos factores que afectan el tiempo de disolución de las composiciones farmacéuticas, y en consecuencia las velocidades de liberación de los compuestos activos, se encuentran la superficie de la composición farmacéutica accesible al medio solvente de disolución, el pH del medio solvente de disolución, la solubilidad del compuesto

activo en el medio solvente de disolución y la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio solvente de disolución.

A pesar de los diversos factores que tienen influencia sobre la disolución del compuesto activo en el medio de disolución, como así también la absorción del compuesto activo, se ha establecido una importante correlación entre el tiempo de disolución *in vitro* determinado para una preparación farmacéutica y la biodisponibilidad *in vitro* del compuesto activo. Esta correlación ha quedado tan bien establecida que el tiempo de disolución (la velocidad de liberación del compuesto activo) se considera un criterio generalmente aceptado para la biodisponibilidad del compuesto activo de una preparación farmacéutica. En vista de esta correlación, es obvio que la velocidad de liberación determinada para el compuesto activo de una preparación farmacéutica es una de las importantes características fundamentales que deben considerarse al evaluar formulaciones de liberación sostenida.

Del arte previo se conocen diferentes enfoques que permiten la formulación de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida. Estos enfoques tienen en común que el compuesto activo se combina con aditivos para dar distintas formas, como ser comprimidos o grageas, con los aditivos que forman una barrera de liberación o disolución para el compuesto activo. Dependiendo de la naturaleza de las barreras

de liberación, pueden distinguirse diferentes métodos de liberación sostenida. Hay, p.ej., sistemas osmóticos, sistemas en los que se logra el atraso con recubrimientos, o sistemas en los que los compuestos activos están embuidos con ceras, polimetacrilatos, formadores de gel o ácidos silícicos. También están las llamadas formas de matriz, que tienen fundamental importancia cuando se formulan preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida. Una matriz significa un cuerpo con forma que incluye el compuesto activo ligado a aditivos que son lo más inertes posible. Dependiendo del tipo de matriz, se puede diferenciar, p.ej., matrices hinchables y matrices no hinchables. Además, las matrices se diferencian dependiendo de si el compuesto activo farmacéutico se libera por pura difusión o por erosión de la matriz (U. Schöffling, Arzneiformenlehre, 1998, 3° edición, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart). Los aditivos que por lo general se utilizan para hacer preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida frecuentemente causan problemas respecto de la estabilidad de la preparación farmacéutica luego de un período de almacenamiento prolongado. Para las ceras, p.ej., se ha demostrado que están sujetas a cambios, de manera que deben tomarse importantes medidas de precaución incluso en el momento de la fabricación, de modo de evitar cambios durante el tiempo de almacenamiento. Si para la acción de atraso se usan revestimientos de una película de po-

límeros producida por dispersiones acuosas, estas preparaciones farmacéuticas también presentan con frecuencia problemas con la estabilidad durante el almacenamiento.

En el arte previo existen preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida que tienen una así llamada liberación controlada del compuesto farmacéuticamente activo, es decir, la liberación del compuesto activo no sólo es sostenida sino que además puede ajustarse a una velocidad de liberación predeterminada. Dependiendo de qué polímeros (hidroxialquilcelulosas, polimetacrilatos o, p.ej., alquilcelulosas) se utilicen en la producción de, p.ej., preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida basadas en matrices con liberación controlada, el comportamiento de liberación de los respectivos compuestos farmacéuticamente activos puede diferir, ya que el comportamiento de liberación del compuesto activo a menudo es difícil de predecir.

Por lo general, debe asegurarse que las preparaciones farmacéuticas de una formulación farmacéutica dada siempre liberen el compuesto respectivo con una velocidad de liberación o con perfiles de liberación iguales y reproducibles, incluso aunque la formulación incluya diferentes cantidades absolutas de los compuestos activos. Sin embargo, debido a los problemas de estabilidad causados por los componentes responsables de la liberación sostenida, esto no se garantiza.

Existe gran cantidad de preparaciones farmacéuticas de

liberación sostenida para diferentes aplicaciones terapéuticas que con frecuencia contienen un solo compuesto activo. El medicamento Oxygesic®, que se usa en terapias para el dolor, contiene, p.ej., oxicodona como único compuesto analgésicamente activo. El medicamento Kapanol®, que también se usa en la terapia para el dolor, contiene sulfato de morfina como compuesto analgésicamente activo.

Como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo tales como la oxicodona pueden acompañar el desarrollo de efectos colaterales como ser opresión en el pecho y constipación, puede ser necesario el tratamiento concomitante de los pacientes con antagonistas opioides que contrarrestan específicamente los efectos colaterales inducidos por los opioides. Si los pacientes que buscan calmar el dolor se tratan con preparaciones que incluyen un analgésico opioide, puede ser recomendable un tratamiento simultáneo con preparaciones que incluyan antagonistas, tales como naltrexona o naloxona de manera de contrarrestar los efectos colaterales antes mencionados. Si la preparación que contiene opioides es una preparación de liberación sostenida, la preparación antagonista también debe suministrar una liberación sostenida, ya que de lo contrario no puede evitarse con efectividad el desarrollo de efectos colaterales. Sin embargo, en el mercado no se consiguen formulaciones de liberación sostenida de, p.ej., naloxona solamente.

Por consiguiente, en el tratamiento de diferentes síntomas, constituye una estrategia corriente contrarrestar los efectos colaterales causados por un componente activo mediante la administración simultánea de otro compuesto que reduce selectivamente estos efectos colaterales. Si, p.ej., se utilizan analgésicos opioides en la terapia para el dolor, pueden presentarse efectos colaterales como ser constipación y opresión en el pecho, además del riesgo de desarrollar dependencia y adicción como ya se mencionara. Por lo tanto, se han hecho varios intentos de eliminar, o por lo menos reducir significativamente, el potencial de adicción y formación de hábito de los analgésicos opioides, al igual que sus demás efectos colaterales, mediante la administración simultánea de antagonistas que contrarrestan los analgésicos opioides.

En vista de las significativas ventajas que poseen dichas preparaciones combinadas y debido a las ventajas generales anteriormente mencionadas de las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, existe una gran necesidad de contar con formulaciones de liberación sostenida de dichas preparaciones combinadas. De manera ideal, las formulaciones de liberación sostenida de las preparaciones combinadas deben combinar los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos con la liberación duradera y el período de efectividad correspondientemente incrementado.

Un ejemplo de dicha preparación combinada que libera varios compuestos de manera sostenida es Valoron® de Gödecke, que incluye tilidina como compuesto analgésicamente activo y naloxona como antagonista.

Sin embargo, un problema que generalmente se presenta con las preparaciones combinadas es que los compuestos activos de distintas estructuras químicas y características físicas deben ser combinados en una matriz. Dicha combinación por lo general lleva a distintos perfiles de liberación para ambos compuestos. La liberación de ambos compuestos con los mismos perfiles de liberación puede ser, sin embargo, muy recomendable desde el punto de vista médico. Más aún, puede ser preferible que ambos compuestos sean liberados de la misma matriz, ya que de esta forma pueden fabricarse p.ej. comprimidos que pueden dividirse. Dichos comprimidos son adecuados para la dosificación individual, y el proceso de producción de las correspondientes preparaciones puede simplificarse significativamente. Otro aspecto es que con la presencia de varios compuestos de estructuras diferentes, los compuestos pueden diferir con respecto a su estabilidad en la matriz durante un período de almacenamiento mayor. Además, el cambio de cantidad de un compuesto puede modificar el perfil de liberación de otros compuestos de manera impredecible en dichas preparaciones combinadas, lo que da como resultado un significativo gasto en la producción de

preparaciones que tienen distintas cantidades de los compuestos activos, ya que no se puede inferir el comportamiento de liberación de una preparación a partir del comportamiento de liberación de otra.

Por lo general, los medicamentos deben formularse de manera tal que los compuestos activos sean estables el mayor tiempo posible en condiciones de almacenamiento estándar. Los medicamentos también deben formularse de manera tal que los perfiles de liberación esperados de los compuestos activos no cambien durante el almacenamiento prolongado.

También debe asegurarse que el perfil de liberación de un compuesto activo de una determinada formulación de liberación sostenida no cambie en virtud de la cantidad del compuesto activo. Esto se aplica al caso en que un solo compuesto o también varios compuestos estén presentes en la formulación farmacéutica.

Además (también en el caso de combinaciones de compuestos activos), el perfil de liberación de cada compuesto individual debe poder seleccionarse de acuerdo con las necesidades. Las medidas que deben tomarse para lograr esto no deben evitar, ni siquiera entorpecer, los perfiles de liberación de compuestos activos adicionales, p.ej., en el caso de combinaciones de distintos compuestos activos, que se eligen de acuerdo con lo requerido. En consecuencia, no debe haber una dependencia mutua de los perfiles de liberación.

16

En varias aplicaciones terapéuticas existe una gran necesidad de preparaciones combinadas. En particular para la terapia de tratamiento del dolor, se requieren preparaciones combinadas que consistan en analgésicos opioides y sus correspondientes antagonistas, en donde las respectivas preparaciones farmacéuticas liberan ambos compuestos de manera sostenida y también poseen las características mencionadas anteriormente. Las formulaciones en matrices que aseguran una liberación sostenida de los compuestos activos en general y de analgésicos opioides y sus antagonistas en particular, y que poseen las características mencionadas anteriormente no se conocen en el arte previo.

La solicitud de patente alemana DE 43 25 465 A1 se refiere al tratamiento de efectos colaterales durante la terapia de tratamiento del dolor mediante una preparación que consiste en un agonista opioide y un antagonista. La característica distintiva de esta invención es que el antagonista no debe liberarse de manera sostenida, mientras que el agonista debe liberarse de manera sostenida.

La solicitud de patente internacional WO 99/32120 también se refiere a una preparación que consiste en un analgésico opioide y un antagonista. De acuerdo con esta invención, ambos compuestos deben liberarse de manera sostenida. La estabilidad durante el almacenamiento y la dependencia mutua de los perfiles de liberación de los compuestos no

es, sin embargo, el objeto de esta solicitud.

Valoron®, el medicamento para el alivio del dolor anteriormente mencionado, es una combinación de tilidina y naloxona. Según la información proporcionada por el fabricante, es una formulación en la cual ambos compuestos activos se liberan de manera sostenida. La matriz utilizada incluye una parte importante de material hinchable en agua (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) y por lo tanto debe ser considerada una matriz de difusión (y posiblemente en parte erosiva) hinchable. La desventaja de esta formulación conocida es que la tilidina y la naloxona, dada una relación de masa idéntica pero cantidades absolutas distintas, muestran perfiles de liberación diferentes si la liberación se mide para determinados valores de pH. Las velocidades de liberación del agonista y el antagonista no son independientes una de la otra, lo que probablemente se deba a la formulación de liberación sostenida que se utiliza. De acuerdo con esto, es necesario que el médico lleve a cabo extensas pruebas de titulación para cada paciente individual si quiere aumentar la dosis, aunque no cambie la relación de masa de tilidina:naloxona, ya que no puede suponer que los perfiles de liberación de ambos componentes permanecerán constantes. Por lo tanto, el rango de cantidades de analgésico que pueden usarse desde el punto de vista terapéutico del que dispone el médico es limitado.

14

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones para una preparación farmacéutica que aseguren que los compuestos activos de las preparaciones se liberen de manera sostenida, que sean estables durante un largo período de almacenamiento y que la liberación de un compuesto no se modifique ni siquiera cuando se utilizan diferentes cantidades del compuesto activo. Otro objetivo de la invención es proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas que muestren las características anteriormente mencionadas y que no exhiban una dependencia mutua de los perfiles de liberación de los compuestos activos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar métodos para producir formulaciones farmacéuticas que incluyan por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo y en la cual los compuestos se liberen de manera sostenida, reproducible e invariable y, cuando haya varios compuestos, en forma independiente. Dichas formulaciones deben permanecer estables incluso luego de períodos de almacenamiento prolongados.

Un objetivo particular de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas que incluyen naloxona antagonista opiode, en donde el compuesto activo es estable durante un período de tiempo prolongado y se libera de la preparación de manera sostenida, reproducible e invariable. En el arte previo no se cono-

cen formulaciones que logren esto.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas para la terapia de tratamiento del dolor que incluyan por lo menos un analgésico opioide y por lo menos un antagonista que contrarreste el analgésico opioide, en donde la formulación sea estable durante un período de almacenamiento prolongado y en donde los compuestos activos se liberen de la preparación independientemente uno del otro de manera sostenida, reproducible e invariable.

Las características de las reivindicaciones independientes sirven para lograr estos y otros objetivos, que pueden conocerse a partir de la siguiente descripción de la invención. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con la invención, los objetivos se alcanzan proporcionando una formulación farmacéutica que incluye por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión que no se hinche sustancialmente, en donde la matriz esté formada con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso.

Con gran asombro se ha descubierto que sólo las formulaciones que tienen una matriz de difusión no hinchable (sustancialmente) basada en etilcelulosa y por lo menos un

alcohol graso aseguran una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos activos presentes, independiente de los compuestos activos.

La formulación de matriz de la invención, que es estable durante períodos de almacenamiento prolongados, asegura permanentemente que los compuestos activos siempre se liberen en porcentajes predeterminados y que las velocidades de liberación no tengan influencia una sobre otra. Para preparaciones combinadas, que p.ej. incluyen analgésicos opioides y los respectivos antagonistas, se evita el abuso de los medicamentos, que presupone que el agonista puede extraerse selectivamente de la formulación.

La formulación de acuerdo con la invención inhabilita la extracción selectiva del agonista de la preparación sin la correspondiente cantidad del antagonista, cualquiera sea la cantidad absoluta y relativa del agonista y el antagonista elegidos. Más aún, dichas preparaciones reducen los efectos colaterales que por lo general se presentan durante la aplicación de opioides. Como los compuestos activos son liberados de la misma matriz, es posible lograr un proceso de producción simplificado y más eficiente. Esto también se aplica para preparaciones combinadas que incluyen otros compuestos además de los analgésicos opioides o sus antagonistas.

Más aún, la formulación de la invención de un medicamento asegura que, dadas cantidades relativas idénticas, los

compuestos activos muestran los mismos perfiles de liberación cualquiera sea la cantidad absoluta presente. Dicho comportamiento de liberación independiente le brinda al médico una amplia gama de cantidades absolutas de los compuestos activos que puede usar, en donde se conoce la relación óptima del compuesto (p.ej., para relaciones agonistas opioides/antagonistas). Por consiguiente, es posible ajustar cómodamente la dosificación para cada paciente individual, ya sea aumentando la dosificación gradualmente o, de ser necesario, reduciéndola gradualmente. Esta capacidad para ajustar la dosificación para el paciente individual es extremadamente útil desde el punto de vista médico, al igual que el mayor cumplimiento.

Las formulaciones de la invención también permiten la producción de preparaciones farmacéuticas que liberan compuestos activos de diferentes estructuras con los mismos perfiles de liberación.

Debido a que la liberación pre-determinable de compuestos activos de la formulación objeto de la invención no cambia cualquiera sea la cantidad y el número de compuestos y se lleva a cabo desde la misma matriz, una vez que se ha establecido una combinación de compuestos activos, pueden producirse preparaciones con diferentes cantidades de compuesto activo sin esfuerzo técnico significativo y pueden suministrarse los correspondientes preparaciones para distintas

áreas relevantes desde el punto de vista terapéutico.

Las características distintivas de la presente invención son la liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos activos presentes, independiente de los compuestos activos de una matriz de difusión no hinchable (al menos no en un grado que sería pertinente para la liberación), en donde la matriz está determinada con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso y los compuestos activos permanecen estables durante períodos de almacenamiento prolongados.

De acuerdo con la presente invención, "liberación sostenida" o "sostenida y controlada" o "atraso" significan que se liberan sustancias farmacéuticamente activas de un medicamento durante un período de tiempo mayor que en el caso de formulaciones conocidas de liberación inmediata. Con preferencia, la liberación se produce a lo largo de un período de tiempo de dos a veinticuatro horas, de dos a veinte horas, con mayor preferencia, a lo largo de un período de tiempo de dos a dieciséis horas o de dos a doce horas, y las especificaciones cumplen con los requisitos legales.

En el contexto de la presente invención, "liberación sostenida" no significa que los compuestos activos son liberados de la formulación o del medicamento de manera que depende del pH. De acuerdo con la invención, el término "libe-

ración sostenida" se refiere a la liberación de compuestos activos de un medicamento durante un período de tiempo prolongado. No implica la liberación controlada en un lugar definido; por lo tanto, no significa que los compuestos activos se liberan sólo en el estómago o sólo en el intestino. En consecuencia, la liberación de los compuestos activos de la formulación de la invención se produce preferentemente de manera independiente del pH.

(Por supuesto, puede lograrse individualmente una liberación que depende del pH en un lugar definido mediante, p.ej., el recubrimiento entérico del medicamento, aunque en la actualidad esto no parece ser ventajoso).

De acuerdo con la invención, "liberación independiente" significa que, dada la presencia de por lo menos dos compuestos activos, un cambio en la cantidad absoluta de un compuesto no tiene influencia sobre los perfiles de liberación de los demás compuestos, de manera tal que los perfiles de liberación de los otros compuestos no cambian. Para formulaciones de acuerdo con la invención, dicho comportamiento de liberación independiente es independiente del valor de pH para el cual se mide la liberación, o del proceso de producción. La independencia del pH en particular se aplica al rango ácido, es decir, para valores de $\text{pH} < 7$. El perfil de liberación (o comportamiento de liberación) se define como el cambio en la liberación del compuesto activo de una

formulación en el tiempo, con la cantidad de la liberación de cada compuesto activo suministrada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto activo. El perfil de liberación se determina mediante los ensayos conocidos.

Específicamente, esto significa que, p.ej., el perfil de liberación de la oxicodona, como se observa para una combinación de oxicodona/naloxona con 12 miligramos de oxicodona y 4 miligramos de naloxona, no cambia si una correspondiente preparación con la misma formulación contiene 12 miligramos de oxicodona, pero 6 miligramos de naloxona.

Con preferencia, la característica de liberación independiente se refiere a aquella situación en la que se comparan preparaciones combinadas sustancialmente igual en cuanto a su perfil de liberación. Las preparaciones con una composición sustancialmente igual tienen diferentes cantidades de los compuestos activos, pero además de eso son básicamente iguales con respecto a los componentes de la composición que esencialmente influyen sobre el comportamiento de liberación.

Si se comparan, p.ej., las preparaciones anteriormente mencionadas (en donde la primera preparación incluye 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona, y la segunda preparación incluye 12 mg de oxicodona y 6 mg de naloxona), siempre y cuando tengan el mismo peso total, ambas preparaciones mostrarán el mismo perfil de liberación para la oxicodona y la

25

naloxona si la diferencia en la cantidad de naloxona se reemplaza por un componente en la formulación que, por lo general, no ejerce influencia sobre el comportamiento de liberación. Como se muestra en la sección de ejemplos, la diferencia en la cantidad de naloxona puede reemplazarse por un típico relleno farmacéuticamente inerte, como ser lactosa, si cambiar los perfiles de liberación.

El experto en el arte sabe bien que, si la cantidad de compuesto activo en que difieren dos preparaciones se reemplaza por una sustancia que es esencial para el comportamiento de liberación de la formulación tales como etilcelulosa o un alcohol graso, pueden producirse dichas diferencias en el comportamiento de liberación. Por ende, la característica de liberación independiente con preferencia se aplica a formulaciones que tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero, de lo contrario, son idénticas o por lo menos muy similares con respecto a los componentes que influyen esencialmente sobre el comportamiento de liberación (siempre que se comparen formulaciones de un mismo peso total).

De acuerdo con la invención, el "comportamiento de liberación invariable" o el "perfil de liberación invariable" se define de manera tal que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada compuesto activo liberada por unidad de tiempo no cambie significativamente y permanezca lo suficiente-

mente constante (y por ende que no cambie sustancialmente) si cambian las cantidades absolutas. Que los porcentajes sean lo suficientemente constantes quiere decir que el porcentaje liberado por unidad de tiempo se desvía de un valor promedio en no más del 20%, con preferencia en no más del 15% y con mayor preferencia aún en no más del 10%. El valor promedio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación. Por supuesto, la cantidad liberada por unidad de tiempo debe satisfacer los requisitos legales y regulatorios.

Específicamente, esto significa, p.ej., que dada una combinación de oxicodona/naloxona de 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se libera el 25% de oxicodona y el 20% de naloxona. Si la combinación de oxicodona/naloxona contiene en cambio 24 mg de oxicodona y 8 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se liberará también un 25% de oxicodona y un 20% de naloxona. En ambos casos, la desviación no será de más de un 20% del valor promedio (que en este caso es 25% de oxicodona y 20% de naloxona).

Como se describió para el comportamiento de liberación independiente, la característica de liberación invariable también se refiere con preferencia a una situación en la que se comparan preparaciones de composición sustancialmente igual. Dichas preparaciones difieren con respecto a la can-

tividad de los compuestos activos pero tienen una composición igual o por lo menos muy similar a los componentes que ejercen influencia sobre la liberación de la preparación. Típicamente, la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplaza por una cantidad de un excipiente farmacéutico inerte que no ejerce sustancial influencia sobre el comportamiento de liberación de la preparación. Dicho excipiente farmacéutico puede ser lactosa, que es un típico relleno en las preparaciones farmacéuticas. El experto en el arte sabe bien que la característica de liberación invariable puede no aplicarse a preparaciones en las que la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplaza con sustancias que es sabido que influyen esencialmente el comportamiento de liberación de la preparación, como ser etilcelulosa o alcoholes grasos.

En la sección de ejemplos, se señala que si una preparación contiene 20 mg de oxicodona y 1 mg de naloxona o 20 mg de oxicodona y 10 mg de naloxona, y la diferencia de naloxona se reemplaza por lactosa, esas dos preparaciones de peso idéntico muestran los mismos perfiles de liberación, así que exhiben un comportamiento de liberación sostenida, invariable e independiente.

De acuerdo con la invención, "estable durante el almacenamiento" o "estabilidad durante el almacenamiento" significa que durante el almacenamiento en condiciones estándar

(por lo menos dos años a temperatura ambiente y humedad usual) las cantidades de los compuestos activos de la formulación de un medicamento no se desvían de las cantidades iniciales en más de los valores dados en la especificación o en los lineamientos de las farmacopeas corrientes. De acuerdo con la invención, la estabilidad durante el almacenamiento también significa que una preparación producida de acuerdo con la invención puede almacenarse en condiciones estándar (60% de humedad relativa, 25°C), como se requiere para ser admitido en el mercado.

De acuerdo con la invención, "estable durante el almacenamiento" o "estable en el tiempo" también significa que luego del almacenamiento en condiciones estándar los compuestos activos muestran los perfiles de liberación que tendrían si se usaran de inmediato y no hubieran sido almacenados. De acuerdo con la invención, las fluctuaciones aceptables con respecto al perfil de liberación se caracterizan porque la cantidad liberada por unidad de tiempo fluctúa en no más de un 20%, con preferencia en no más de un 15% y con mayor preferencia en no más de un 10%, con respecto al valor promedio. El valor promedio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación.

El término "estable durante el almacenamiento" se refiere al compuesto activo como así también a los demás componentes dentro de la formulación de la invención, y por lo

tanto también a la formulación como un todo.

Con preferencia, la liberación de los compuestos activos de una formulación de liberación sostenida se determina mediante el "método basket" de acuerdo con USP a un pH = 1,2 ó pH = 6,5 con HPLC.

La estabilidad durante el almacenamiento con preferencia se determina mediante el "método basket" de acuerdo con USP a un pH = 1,2 con HPLC.

De acuerdo con la invención, el término "formulación" se refiere a la preparación de una sustancia farmacéuticamente activa con aditivos (auxiliares de formulación) con el fin de permitir una óptima liberación, distribución y desarrollo de la actividad del compuesto activo para las respectivas aplicaciones.

De acuerdo con la invención, una matriz de difusión "no hinchable" o "sustancialmente no hinchable" es una formulación de matriz en la cual la liberación de los compuestos activos no se ve influenciada (o al menos no en grado significativo) porque la matriz se hincha (en particular, en los fluidos fisiológicos de los sitios blanco relevantes del cuerpo del paciente).

De acuerdo con la invención, el término matriz de difusión "sustancialmente no hinchable" también se refiere a una matriz cuyo volumen aumentará en aproximadamente un 300%, con preferencia en aproximadamente un 200%; con mayor prefe-

rencia en aproximadamente un 100%, en aproximadamente un 75% o en aproximadamente un 50%, con mayor preferencia aún en aproximadamente un 30% o en aproximadamente un 20% y con incluso mayor preferencia en aproximadamente un 15%, en aproximadamente un 10%, en aproximadamente un 5% o en aproximadamente un 1% en soluciones acuosas (y en particular en los fluidos fisiológicos de los sitios blanco relevantes del cuerpo del paciente).

En la actualidad se ha descubierto con asombro que las formulaciones para medicamentos con una matriz de difusión sustancialmente no hinchable permiten una liberación sostenida, invariable y, cuando hay varios compuestos presentes, independiente de los compuestos activos, cuando la matriz de difusión incluye etilcelulosa como sustancia para formar el armazón de la matriz y además está determinada con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa y/o por lo menos un alcohol graso. Adicionalmente, dichas formulaciones se caracterizan por una buena estabilidad durante el almacenamiento. En base a los conocimientos que se tienen en la actualidad, principalmente las formulaciones con dicha matriz de difusión permiten la liberación de los compuestos activos de la manera propuesta por esta invención que se señaló anteriormente. En la actualidad, las formulaciones con una matriz de difusión (sustancialmente) hinchable o una matriz erosiva no se consideran adecuadas para eso.

Por lo tanto, las sustancias hinchables en agua y en particular los polímeros solubles en agua no pueden por lo general usarse como sustancias para formar el armazón en la producción de matrices para formulaciones de acuerdo con la invención. En particular, los polímeros comunes para la formación de matrices tales como polivinilpirridona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poli(vinilalcoholes), alginatos, hidroxialquilcelulosa hidratada e éter de hidroxipropilmetilcelulosa actualmente no se consideran adecuados para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención.

Las sustancias para formar el armazón que pueden formar matrices de difusión no hinchables pueden usarse para producir formulaciones de acuerdo con la invención si muestran un comportamiento de liberación del compuesto activo de acuerdo con la invención, es decir, una liberación sostenida, invariable y, cuando hay varios componentes presentes, independiente, y además una estabilidad durante el almacenamiento de la formulación. Los polímeros insolubles en agua, que comúnmente se usan para la producción de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida basados en matrices tampoco pueden utilizarse directamente en la producción de formulaciones de acuerdo con la invención. Las sustancias comunes para formar el armazón tales como polímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, co-

polímeros de etoxietilmetacrilato, cianoetilmeta-crilato, copolímeros de aminoalquilmetacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polimetacrilatos, copolímeros de poli(metilmetacrilato), poliacrilamina o ácido alginico, en la actualidad no se consideran adecuadas para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención.

Las matrices basadas en polimetacrilatos (como ser, p.ej., Eudragit® RS30D y Eudragit® RL30D) o que incluyen cantidades relevantes de material hinchable en agua, en particular de hidroxialquilcelulosa como HPMC, actualmente no se consideran útiles de acuerdo con la invención.

En la actualidad, las alquilcelulosas por lo general tampoco se consideran para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención. La propilcelulosa, p.ej., tiene un carácter demasiado lipofílico para producir matrices con características de liberación de acuerdo con la invención. La metilcelulosa tampoco es adecuada para las formulaciones de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, la matriz que asegura la liberación sostenida del compuesto activo se seleccionará de manera tal que la liberación de los compuestos activos se lleve a cabo de manera sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, y que la formulación sea estable durante el almacenamiento. Con preferencia, dichas matrices incluyen polímeros basados en etilcelulosa,

siendo ésta un polímero espacialmente preferido. Se prefieren especialmente las matrices que incluyen polímeros disponibles en el mercado con la marca Surelease®. En particular, se prefiere el uso de Surelease® E-7-7050.

Otros métodos de atraso, como ser p.ej. recubrimientos con películas que aseguran una liberación sostenida, en la actualidad no se consideran adecuados para la producción de formulaciones que alcanzan un comportamiento de liberación de los compuestos activos que esté de acuerdo con la invención. Más aún, no se consideran adecuados para la producción de formulaciones que aseguran que la formulación sea estable durante el almacenamiento.

Para formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen una matriz de difusión no hinchable sobre una base de etilcelulosa, la cantidad de etilcelulosa (o Surelease® E-7-7050) de la matriz variará entre 1-15%, con preferencia entre 3-12%, con particular preferencia entre 5-9% y con mayor preferencia aún entre 6-8%. Los porcentajes indican la cantidad de etilcelulosa (o Surelease®) con respecto al peso total de la preparación.

Las formulaciones de acuerdo con la preparación preferentemente incluyen un alcohol graso como segundo componente que tiene un efecto de liberación sostenida además de la etilcelulosa. Los alcoholes grasos pueden incluir laurílico, miristílico, estearílico, cetilestearílico, cerílico y/o ce-

tílico. Con preferencia, se utilizarán alcohol estearílico y/o cetílico. La cantidad de alcohol graso en la matriz será de entre 5-30%, con preferencia entre 10-25% y con más preferencia aún entre 15-20%. Se prefiere particularmente una cantidad de alcohol graso de sustancialmente 20% (si la matriz se produce por granulación de rocío) o de sustancialmente 18% (si la matriz se produce por extrusión). Todos los porcentajes que indican la cantidad de alcohol graso se refieren al peso total de la preparación.

Las formulaciones con un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención comprenden en particular matrices que incluyen etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso como componentes que influyen esencialmente las características de liberación de la matriz. La cantidad de etilcelulosa y de por lo menos un alcohol graso puede variar significativamente, de manera que pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Aunque las preparaciones de la invención por lo general incluyen ambos componentes anteriormente mencionados, en algunos casos puede ser mejor que las preparaciones incluyan sólo etilcelulosa o el/los alcoholes grasos como componentes que determinan la liberación.

De ser necesario, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden incluir más componentes que tengan un efecto de liberación sostenida. Sin embargo, debe asegurarse que

la liberación de los compuestos activos de la formulación y la estabilidad durante el almacenamiento de la formulación estén de acuerdo con la invención y no estén influenciados negativamente. Dichos componentes adicionales con efecto de liberación sostenida pueden incluir polialquilenglicoles y en particular preferentemente polietilenglicoles.

De acuerdo con la invención, las formulaciones que proporcionan una liberación de los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden incluir, además de los polímeros que forman la matriz, rellenos y sustancias adicionales, como ser agentes de granulación, lubricantes, colorantes, agentes de fluidez y plastificantes.

Pueden usarse como rellenos lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolisatos, celulosa microcristalina, Cellactose, alcoholes de azúcares como ser sorbitol o manitol, sales de calcio poco solubles como ser hidrofosfato cálcico, fosfato dicálcico o tricálcico.

Puede usarse povidona como agente de granulación.

Preferentemente, pueden usarse como agentes de fluidez o lubricantes, sílice en alta dispersión (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido magnésico y estearato magnésico y/o cálcico.

El estearato magnésico y/o el estearato cálcico pueden usarse preferentemente como lubricantes. Los ácidos grasos tales como el ácido esteárico, o las grasas tales como el

aceite de ricino hidratado también pueden usarse preferentemente.

Los polietilenglicoles y los alcoholes grasos como el alcohol cetílico y/o el alcohol estearílico y/o el alcohol cetoestearílico también pueden usarse como sustancias adicionales que influyen el atraso.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que se conocen en el arte, como ser surfactantes, agentes de conservación, diluentes, agentes de granulación, colorantes, compuestos aromáticos, detergentes, buffers y/o agentes anti-adherentes, también pueden incluirse en la matriz de liberación sostenida, si la formulación aún presenta un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención, es decir, una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente. Dichas formulaciones también deben proporcionar una buena estabilidad durante el almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz.

Si se usan rellenos y sustancias adicionales como ser colorantes y los lubricantes mencionados, agentes de fluidez y plastificantes, hay que tener cuidado de que, de acuerdo con la invención, junto con la sustancia de formación de la matriz y/o las sustancias de formación de la matriz, sólo se usen aquellas combinaciones que aseguran perfiles de liberación de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Todos estos componentes adicionales de las formulacio-

nes deben elegirse de manera tal que la matriz de liberación reciba el carácter de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en agua ni en buffer y no erosiva.

De acuerdo con la invención, se prefiere especialmente una formulación que incluye etilcelulosa o Surelease® E-7-7050 como sustancia de formación de la matriz, alcohol estearílico como alcohol graso, estearato magnésico como lubricante, lactosa como relleno y povidona como agente de granulación.

Las matrices de acuerdo con la invención pueden usarse para producir preparaciones que liberan compuestos activos de manera sostenida, independiente e invariable, y que liberan cantidades iguales de los compuestos activos por unidad de tiempo. Específicamente, esto significa que en el caso de una combinación de oxicodona/naloxona que contiene 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona, se libera un 25% de oxicodona y un 25% de naloxona dentro de las primeras 4 horas. De igual manera, en el caso de una combinación de oxicodona/naloxona que contiene 24 mg de oxicodona y 8 mg de naloxona, se libera el 25% de oxicodona y el 25% de naloxona durante las primeras 4 horas, con una desviación en ambos casos de no más de un 20% del valor promedio (que en este caso es de 25% de oxicodona o naloxona).

Dicha similitud en el comportamiento de liberación de ambos compuestos activos puede ser deseable desde el punto

de vista médico.

Una realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan de 1% a 40%, con preferencia de 5% a 35%, con mayor preferencia entre 10% y 30%, y con mayor preferencia aún entre 15% y 25% de oxycodona y/o naloxona luego de 15 minutos. En otras realizaciones preferidas de la invención, se liberan de 15% a 20%, de 20% a 25%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20% o aproximadamente 25% de oxycodona y/o naloxona luego de 15 minutos.

Otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 25% y 65%, con preferencia entre 30% y 60%, con mayor preferencia entre 35% y 55%, y con mayor preferencia aún entre 40% y 50% de oxycodona y/o naloxona luego de una hora. Las realizaciones preferidas de la invención también se relacionan con preparaciones que liberan entre 40% y 45%, entre 45% y 50%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% de oxycodona y/o naloxona luego de una hora.

Otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 40% y 85%, con preferencia entre 45% y 80%, con mayor preferencia entre 45% y 75%, y con mayor preferencia aún entre 45% y 55%, entre 50% y 60%, entre 55% y 65%, entre 65% y 75%, o entre 75% y 85% de oxycodona y/o naloxona luego de 2 horas. Las realizaciones preferidas también incluyen preparaciones que liberan

aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80% o aproximadamente 85% de oxicodona y/o naloxona luego de 2 horas.

Una realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 60% y 100%, con preferencia entre 75% y 95%, con mayor preferencia entre 80% y 95%, y con mayor preferencia aún entre 80% y 90% de oxicodona y/o naloxona luego de 4 horas. Las realizaciones preferidas de la invención también están relacionadas con preparaciones que liberan entre 80% y 85%, entre 85% y 90%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85% o aproximadamente 90% de oxicodona y/o naloxona luego de 4 horas.

Una realización preferida de la invención también está relacionada con preparaciones que liberan entre 65% y 100%, con preferencia entre 75% y 100%, con mayor preferencia entre 80% y 95%, y con mayor preferencia aún entre 80% y 85%, entre 85% y 90% o entre 90% y 95% de oxicodona y/o naloxona luego de 7 horas. Las realizaciones preferidas de la invención también se relacionan con preparaciones que liberan aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90% o aproximadamente 95% de oxicodona y/o naloxona luego de 7 horas.

Incluso otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 85% y 100%,

con preferencia entre 90% y 100%, con mayor preferencia entre 95% y 100%, y con mayor preferencia aún aproximadamente 95% o 100% de oxicodona y/o naloxona luego de 12 horas.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden producirse como formas de aplicación comunes que, en principio, sirven para formulaciones de atraso y que aseguran que los compuestos activos sean liberados de la manera que señala la invención. Son especialmente adecuados los comprimidos, los comprimidos de múltiples capas y las cápsulas. Pueden usarse formas de aplicación adicionales como gránulos o polvos, pero sólo son admisibles aquellas formas de aplicación que proporcionan un atraso suficiente y un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden incluir recubrimientos con películas. Sin embargo, debe asegurarse que los recubrimientos de películas no ejerzan una influencia negativa sobre las propiedades de liberación de los compuestos activos de la matriz y la estabilidad durante el almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz. Dichos recubrimientos de películas pueden colorearse o pueden incluir una dosificación inicial de los compuestos activos si así se requiere. Los compuestos activos de esta dosificación inicial se liberarán de inmediato de manera de alcanzar muy rápidamente el nivel en el plasma sanguíneo terapéuticamente efectivo. Debe asegurarse que, al recubrir las

preparaciones de acuerdo con la invención, el comportamiento de liberación de los compuestos activos no se vea influenciado de manera negativa.

Los compuestos activos que están incluidos en la formulación de acuerdo con la invención y que son liberados de manera sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, de la matriz de la invención, y que también son estables durante el almacenamiento en la matriz, no se limitan a una clase especial de compuestos.

Los compuestos farmacéuticamente activos de acuerdo con la presente invención incluyen por ende agentes antipiréticos, analgésicos y anti-inflamatorios tales como indometacina, aspirina, diclofenac, ibuprofeno, agentes antiulcerosos como ser sulpirida, vasodilatadores coronarios como ser nifedipina vasodilatadores periféricos como ser tartrato de ifenprodilo, antibióticos como ser ampicilina, cloramfenicol o eritromicina, agentes antimicrobianos sintéticos como ser ácido nalidíxico, agentes antiespasmódicos como ser bromuro de propantelina, agentes antitusígenos y antiasmáticos como ser teofilina o aminofilina, broncodilatadores como ser difetilina, diuréticos como ser furosemida, relajantes musculares como ser carbamato de clorofenesina, agentes mejoradores del metabolismo cerebral como ser clorhidrato de meclofenoxato, tranquilizantes menores como ser oxazolam, diazepam o clotiazepam, tranquilizantes mayores como ser sulpirida

de, betabloqueantes como ser pindolol, agentes antiarritmicos como ser clorhidrato de procainamida, anticoagulantes como ser clorhidrato de ticlopidina, antiepilépticos como ser fenitoína, antihistamínicos como ser maleato de clorfeniramina, antieméticos como ser clorhidrato de difenidol, agentes antihipertensivos como ser clorhidrato de dimetilaminoetilreserpilinato, agentes simpatomiméticos como ser mesilato de dihidroergotamina, expectorantes como ser clorhidrato de bromhexino, agentes antidiabéticos orales como ser glibenclamida, fármacos para el sistema cardiovascular como ser ubidecarenona, preparaciones con hierro como ser sulfato ferroso, fármacos anti-inflamatorios no esteroides o vitaminas. En particular se prefieren los analgésicos que componen el grupo de los opiáceos y opioides como ser oxiconona, morfina, dihidrocodeína, oximorfina, buprenorfina o tramadol. También se prefieren los antagonistas analgésicos como ser naltrexona o naloxona. Pueden encontrarse otros agonistas y antagonistas opioides p.ej. en WO 99/32119.

En particular se prefieren aquellas formulaciones de acuerdo con la invención que incluyen analgésicos opioides (agonistas opioides) y/o antagonistas opioides como compuestos farmacéuticamente activos.

De acuerdo con la invención, los analgésicos opioides o los agonistas opioides incluyen todos los compuestos que pertenecen a la clase NO2A de los analgésicos opioides de

acuerdo con la Clasificación ATC de la OMS, y que exhiben un efecto analgésico en la aplicación de acuerdo con la invención. Preferentemente, se selecciona un agonista opioide del grupo de morfina, oxicodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y sus derivados, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, hidrocodona. Otros ejemplos de analgésicos que pueden usarse de acuerdo con la invención son meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopona, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiram, profadol, fenampromida, tiambuteno, folcodeína, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carboxi- Δ^1 -ciclohexeno, 3-dimetilamino-0-(4-metoxifenil-carbamoyl)-propiofenona oxima, (-) β -2'-hidroxi-2, 9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, (-)-2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6,7-benzomorfanó, pirinitramida, (-) α -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfanó, 1-(2-dimetilaminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato de etilo, 1-benzoilmetil-2,3-dimetil-3-(m-hidroxi-fenil)-piperidina, N-allyl-7 α -(1-R-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetrahidronororipavina, (-)2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfanó, noracilmetadol, fenoperidina, α -dl-metadol, α -l-metadol, β -dl-acetilmetadol, α -l-acetilmetadol y β -l-acetilmetadol. Estas listas no deben en-

214

tenderse como exclusivas.

Los agonistas opioides analgésicamente efectivos que se prefieren especialmente son oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, dihidrocodeína, metadona, oximorfona, fentanilo y sufentanilo. Específicamente, el agonista opioide es oxycodona.

De acuerdo con la invención, los antagonistas incluyen aquellos compuestos que contrarrestan a los agonistas opioides (como se definió anteriormente). Dichos compuestos también pueden encontrarse en la Clasificación ATC de la OMS. De acuerdo con la invención, se prefieren los compuestos que, en la aplicación de acuerdo con la invención, disminuyen los efectos colaterales, los efectos de habituación y el potencial de adicción causado por los agonistas opioides. Los antagonistas pueden incluir, entre otros, naltrexona, naloxona, nalmevena, nalorfina, nalbufina, naloxonaazinen, metilnaltrexona, quetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltindol, 6- β -naloxol y 6- β -naltrexol.

Los antagonistas especialmente preferidos incluyen naltrexona, nalmevena y naloxona. Se prefiere específicamente naloxona como antagonista.

De acuerdo con la invención, las formulaciones con una combinación de oxycodona como agonista y naloxona como antagonista se prefieren particularmente. Con preferencia, hay exceso de agonista en comparación con el antagonista. El ex-

ceso de agonista se define en base a la cantidad de unidades de dosificación del antagonista presentes en la preparación combinada. El grado de exceso del agonista opioide por lo general se da en términos de la relación de peso entre el agonista y el antagonista.

En el caso de oxicodona y naloxona, las relaciones de peso entre agonista y antagonista que se prefieren entran en el rango de relación de peso de 25:1 como máximo, y en especial se prefieren rangos de relación de peso de 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

Las cantidades absolutas de agonistas y antagonistas para usar dependen de la elección de los compuestos activos. De acuerdo con la invención, hay que tener cuidado de que los agonistas y los antagonistas sean liberados de la preparación farmacéutica que se ha formulado para liberación sostenida únicamente de manera independiente e invariable.

Si se usan oxicodona y naloxona para una preparación combinada, se usan con preferencia entre 10 y 150 mg, con mayor preferencia entre 10 y 80 mg de oxicodona (cantidades típicas para usar), y con mayor preferencia aún entre 1 y 50 mg de naloxona por unidad de dosificación.

En otras realizaciones preferidas de la invención, las preparaciones pueden incluir entre 5 y 50 mg de oxicodona, entre 10 y 40 mg de oxicodona, entre 10 y 30 mg de oxicodona o aproximadamente 20 mg de oxicodona. Las realizaciones pre-

46

feridas de la invención también pueden incluir preparaciones con entre 1 y 40 mg de naloxona, entre 1 y 30 mg de naloxona, entre 1 y 20 mg de naloxona o entre 1 y 10 mg de naloxona por unidad de dosificación.

De acuerdo con la invención, la relación entre oxicodona y naloxona debe elegirse de manera tal de garantizar los perfiles de liberación para ambas sustancias activas de acuerdo con la invención y que el agonista puede exhibir su efecto analgésico, mientras que la cantidad de antagonista se elige de manera tal de reducir o anular los efectos que general habituación o adicción, y los efectos colaterales del agonista, sin afectar(sustancialmente) el efecto analgésico del agonista. De acuerdo con la invención, el desarrollo de habituación y adicción, como así también de constipación y opresión en el pecho, debe considerarse un efecto colateral de los agonistas opioides analgésicamente efectivos.

Aunque quizás esto no esté expresamente indicado, el término "agonista" o "antagonista" siempre incluye derivados, sales y demás farmacéuticamente aceptables y de acción similar. Si, p.ej., se menciona oxicodona o naloxona, esto también incluye, además de la base libre, su clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato, succinato y demás.

De acuerdo con la invención, los agonistas y antagonis-

tas se formulan de manera tal que se liberen de la preparación farmacéutica resultante de manera sostenida, independiente e invariable. Esto no significa que hay exceso de antagonista en comparación con el agonista. Por el contrario, se prefiere que en las formulaciones que incluyen una combinación de agonista/antagonista, que exhiben un perfil de liberación de acuerdo con la invención, haya exceso de agonista en comparación con el antagonista.

Las preparaciones producidas de acuerdo con la invención pueden aplicarse por vía oral, nasal, rectal y/o por inhalación para su uso en la terapia para el dolor. De acuerdo con la invención, no se contempla la aplicación parenteral. Se prefiere especialmente una formulación para aplicación oral.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden producirse embutiendo el compuesto activo en la matriz mediante, p.ej., fusión, congelamiento de rocío, secado de rocío, granulado, formación directa de comprimidos y/o extrusión.

Las preparaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas que estén de acuerdo con la invención pueden producirse mediante granulación por acumulación o por degradación. Una realización que se prefiere es la producción por granulación de rocío con posterior secado de los gránulos. Otra realización preferida es la producción de gránulos mediante granulación por acumulación en un tambor o

disco de granulación. Los gránulos pueden luego prensarse para formar, p.ej., comprimidos, usando sustancias y procedimientos adicionales adecuados.

El experto en el arte conoce la tecnología de la granulación según se aplica a la tecnología farmacéutica. Los ejemplos de realizaciones (ver a continuación) revelan realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, queda dentro del campo de la persona capacitada en el arte adaptar los parámetros del proceso de manera de alcanzar objetivos específicos.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención o los precursores de las mismas pueden producirse con provecho por extrusión (en vez de por granulación), ya que pueden omitirse varios pasos en el proceso (como ser el secado de los granulados durante la granulación de rocío), de manera que las formulaciones de acuerdo con la invención puedan producirse de manera eficiente y a un menor costo.

Como la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión es un proceso continuo, pueden omitirse varios pasos en el mismo (en comparación con otros métodos de producción, tales como la granulación de rocío), lo que conduce a una producción más eficiente de las formulaciones de acuerdo con la invención.

Para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión Surelease® E-7-7050, que incluye di-

butilsebacato como plastificante y otros componentes más, puede omitirse y usarse directamente etilcelulosa, lo que da como resultado un proceso de producción más económico y eficiente.

La producción de preparaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas, de acuerdo con la invención, mediante tecnología de extrusión es especialmente provechosa. En una realización preferida, las preparaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas se producen por extrusión de fusión con extrusores de corrotación o contrarrotación que consisten en dos hélices. Otra realización preferida es la producción por medio de extrusión, con extrusores que consisten en una o más hélices. Estos extrusores también pueden incluir elementos de moldeado.

La extrusión también es un proceso de producción bien establecido dentro de la tecnología farmacéutica y es bien conocido por aquella persona con experiencia en el arte. La persona con experiencia en el arte sabe bien que durante el proceso de extrusión, pueden variarse diversos parámetros, tales como la velocidad de alimentación, la velocidad de las hélices, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de extrusión (si las hay), el contenido de agua, etc., de manera de obtener productos con las características deseadas. La sección de ejemplos proporciona numerosos ejemplos de preparaciones de acuerdo con la invención que han

sido producidas por extrusión.

Los parámetros mencionados anteriormente dependerán del tipo específico de extrusión usada. Para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención, la extrusión puede llevarse a cabo con un o varios extrusores de hélice, que pueden ser de hélices contrarrotantes o corrotantes. La velocidad de alimentación de los componentes depende del tipo específico de extrusor.

Los parámetros arriba mencionados dependerán del tipo específico de extrusor utilizado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las que los componentes de la formulación de la invención se funden, puede ser de entre 40 y 120°C, con preferencia entre 50 y 100°C, con mayor preferencia entre 50 y 90°C, con mayor preferencia aún entre 50 y 70°C, e incluso con mayor preferencia entre 50 y 65°C, en particular si se usan extrusores de hélices gemelas contrarrotantes (como ser Leistritz Micro 18 GGL). La persona que tenga experiencia en el arte sabe bien que no es necesario calentar todas las zonas de calentamiento. En particular detrás del alimentador donde los componentes se mezclan, puede ser necesario enfriar a alrededor de 25°C. La velocidad de las hélices puede variar entre 100 y 500 revoluciones por minuto (rpm), con preferencia entre 100 y 250 rpm, con mayor preferencia entre 100 y 200 rpm, y con mayor preferencia aún alrededor de 150 rpm, en particular si

se usan extrusores de hélices gemelas contrarrotantes (como ser Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la boquilla puede seleccionarse según se necesite. El diámetro de la boquilla de los extrusores que comúnmente se usan por lo general es de entre 1 y 10 mm, con preferencia entre 2 y 8 mm, y con mayor preferencia entre 3 y 5 mm. Los diferentes extrusores pueden diferir con respecto a su armado e incluir, p.ej., elementos de moldeado. La relación entre longitud y diámetro de la hélice de los extrusores que pueden usarse para la producción de preparaciones de la invención generalmente es de alrededor de 40:1.

Los perfiles de hélices típicos que pueden usarse en la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión se muestran en las Figuras 1A y 1B. Los procedimientos de extrusión para la producción de preparaciones farmacéuticas que exhiben una liberación sostenida son bien conocidos por la persona con experiencia en el arte.

En una realización preferida, un extrusor de hélice gemela contrarrotante se usa para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención. Éste puede ser, p.ej., un extrusor del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nuremberg, Alemania). Para esta realización preferida, el extrusor no tiene elementos de moldeado (véase también la Figura 1A). La velocidad de alimentación de los componentes usados para la producción de la formulación de acuerdo con la invención es

de entre 1-3 kg/h, con preferencia entre 1-2 kg/h. En particular se prefiere una velocidad de alimentación de 1,5 kg/h. La temperatura de las zonas de calentamiento es de entre 40°-120°C, 50°-100°C, con preferencia 50°-90°C, con mayor preferencia 50°-70°C. En particular se prefiere que esté entre 50°-65°C. El extrusor abastece 10 zonas de calentamiento. En la primera zona de calentamiento, los componentes generalmente se enfrían a alrededor de 25°C. La temperatura en las demás zonas de calentamiento será entonces preferentemente de alrededor de 50°-65° C, y puede variar para cada zona de calentamiento. La velocidad de la hélice estará entre 1-500 rpm, con preferencia entre 1-250 rpm, con mayor preferencia entre 120-200 rpm, y con mayor preferencia aún alrededor de 150 rpm. El diámetro de la boquilla estará entre 1-10 mm, con preferencia entre 2-8 mm, o entre 3-5 mm. En una realización particularmente preferida de la invención, el diámetro de la boquilla es de aproximadamente 3 mm.

Por lo general, las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que ser seleccionadas de manera tal de que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La velocidad de alimentación y la velocidad de las hélices se seleccionarán para que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados de las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida, independiente e invariable, y sean estables durante el



almacenamiento dentro de la matriz. Si, p.ej., la velocidad de alimentación aumenta, la velocidad de las hélices quizá deba aumentarse de manera acorde para asegurar el mismo atraso.

La persona con experiencia en el arte sabe que todos los parámetros anteriormente mencionados dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusor, geometría de las hélices, cantidad de componentes, etc.) y tal vez haya que adaptarlos para que las preparaciones producidas por extrusión logren una liberación sostenida, independiente e invariable, al igual que la estabilidad durante el almacenamiento arriba mencionada. La persona con experiencia en el arte sabe cómo ajustar adecuadamente los parámetros mencionados.

La persona con experiencia en el arte puede inferir a partir de los ejemplos (ver a continuación) que cambiando los parámetros durante la extrusión y cambiando la composición con respecto a los compuestos que son sustancialmente responsables del comportamiento de liberación de las preparaciones, pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Por ende, la presente invención permite primero producir una preparación con un perfil de liberación deseado para oxicodona y naloxona o naloxona solamente, variando p.ej. la cantidad de alcoholes grasos o la etilcelulosa polimérica que forma la matriz, como así también los parámetros de producción como ser la temperatura, la veloci-

54

dad de las hélices (durante la extrusión) o la presión durante la producción de comprimidos.

Una vez que se ha obtenido una preparación con el perfil de liberación deseado, las preparaciones de acuerdo con la invención le permiten a la persona con experiencia en el arte cambiar las cantidades de las preparaciones con respecto a los compuestos activos como se delineó anteriormente. Las preparaciones que incluyen diferentes cantidades de los compuestos activos pero que de lo contrario tienen una composición sustancialmente igual, proporcionarán sin embargo las características de una liberación sostenida, invariable e independiente.

La sección de ejemplos por lo tanto muestra numerosos casos de las preparaciones con diferentes perfiles de liberación que pueden obtenerse cambiando la cantidad de, p.ej., etilcelulosa. Otros ejemplos muestran que una vez que se ha establecido una preparación con perfiles de liberación deseados, el cambio en la cantidad de naloxona no tendrá efecto sobre el comportamiento de liberación de dichas preparaciones si la diferencia en la cantidad del compuesto activo se reemplaza por excipientes farmacéuticamente inertes, como ser lactosa.

La producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión se prefiere con formulaciones que incluyen analgésicos opioides y antagonistas opioides como com-

puestos activos. En particular se prefiere la producción de formulaciones de acuerdo con la invención que incluyan oxycodona y naloxona, en donde la relación de peso preferida entre agonista y antagonista está dentro de un rango que va de un máximo de 25:1, preferentemente 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 2:1 y 1:1.

Una realización preferida de la invención se relaciona con una preparación que incluye la matriz de la invención y naloxona como el compuesto farmacéuticamente activo. Dichas preparaciones pueden usarse con provecho en gran variedad de casos.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que incluyen un antagonista opioide como ser naloxona como el compuesto farmacéuticamente activo pueden usarse, p.ej., en un tratamiento total o parcial de efectos colaterales inducidos por los opioides. Dichos efectos colaterales pueden incluir mareos, opresión en el pecho, abuso de opioides, desarrollo de tolerancia y adicción, y en particular constipación.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona como compuesto farmacéuticamente activo con preferencia se usan en el tratamiento de constipación inducida por opioides. Casi el 90% de los pacientes bajo tratamiento con opioides muestran signos de constipación, que pueden ser responsables de otras afecciones adicionales como ser incomodidad, tensión y dolor en el abdomen, náuseas y

emesis, anorexia, hemorroides, fisuras anales, incontinencia fecal, diarrea paradójica, retención de orina, pseudoobstrucción intestinal y decúbito del colon que puede conducir a la perforación (Neuenschander et. al. (2002), Palliativmedizin auf einen Blick, Schweizerische Krebsliga).

Hasta ahora, la constipación inducida por opioides se ha tratado mediante la aplicación de laxantes. Sin embargo, la aplicación de los laxantes típicos no permite el tratamiento simultáneo de otros efectos colaterales inducidos por opioides.

La ventaja del uso de las preparaciones de la invención que incluyen naloxona es que las preparaciones de la invención permiten una liberación sostenida del antagonista naloxona. Si, p.ej., los pacientes que sufren dolor se tratan simultáneamente con analgésicos opioides, la aplicación de dichas preparaciones que incluyen naloxona permitirán un tratamiento a largo plazo de los efectos colaterales inducidos por opioides, incluida la constipación. En particular, la aplicación de naloxona como formulación de liberación sostenida permite un tratamiento eficiente de la constipación inducida por opioides. Al mismo tiempo, se asegura que no se desarrolle tolerancia a los analgésicos opioides si se aplica en forma simultánea. Además, el uso de naloxona no trae aparejada ninguna alteración en el metabolismo en agua y electrolito, y no induce irritación en el colon.



La provisión de una formulación de liberación sostenida que incluye naloxona como el único compuesto activo farmacéutico también tiene la ventaja de que los pacientes que son tratados con analgésicos opioides pueden recibir una dosis de naloxona que es suficiente para contrarrestar los efectos colaterales inducidos por los opioides sin conducir a una significativa reducción de la analgesia. Al disponer de las preparaciones de la invención que contienen diferentes cantidades de naloxona, uno tiene la posibilidad de tratar específicamente pacientes que necesiten un tratamiento contra el dolor, que reciben diferentes cantidades de agonistas opioides o que son tratados con diferentes agonistas opioides.

Incluso otra realización preferida de la invención se relaciona con el uso de preparaciones de la invención que incluyen naloxona para el tratamiento de prurito inducido por opioides. El prurito inducido por opioides es uno de los efectos colaterales que experimentan los pacientes como extremadamente desagradables.

En otra realización de la invención, las preparaciones que contienen naloxona también pueden usarse en el tratamiento de síndromes idiopáticos como ser prurito idiopático o prurito debido a colestasia y/o disfunción renal. Estas preparaciones también pueden utilizarse para tratar constipación idiopática crónica o síndrome de irritación intesti-

nal. Por ende, las preparaciones de acuerdo con la invención que contienen naloxona como compuesto farmacéuticamente activo pueden usarse para múltiples indicaciones y fines terapéuticos que pueden ser inducidos por opioides o no. Como las preparaciones de la invención logran un comportamiento de liberación sostenida, reproducible e invariable, permiten un tratamiento eficiente de los síndromes arriba mencionados.

En una realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que incluye naloxona como compuesto activo liberan de 30% a 60%, con preferencia de 35% a 55%, con mayor preferencia de 40% a 50%, y con mayor preferencia aún de 40% a 45% o de 45% a 50% de naloxona luego de 90 minutos. En otra realización preferida de la invención, las preparaciones que contienen naloxona liberan aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% del compuesto activo luego de 90 minutos.

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que contienen naloxona liberan entre 30% y 70%, con preferencia entre 35% y 65%, y con mayor preferencia entre 40% y 60% de naloxona luego de 120 minutos. En incluso otra realización de la invención, las preparaciones que incluyen naloxona liberan con preferencia entre 35% y 40%, entre 40% y 45%, y entre 45% y 50% de naloxona luego de 120 minutos. En otra realización preferida de la invención, las preparaciones que contienen naloxona liberan

5

aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50% o aproximadamente 55% de naloxona luego de 120 minutos.

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que contienen naloxona liberan entre 55% y 90%, con preferencia entre 60% y 80%, con mayor preferencia entre 65% y 75%, y con mayor preferencia aún entre 65% y 70% o entre 70% y 75% de naloxona luego de 420 minutos. En incluso otra realización preferida de la invención, las preparaciones que incluyen naloxona liberan aproximadamente 65%, aproximadamente 70% o aproximadamente 75% de naloxona luego de 420 minutos.

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que incluyen naloxona liberan entre 60% y 90%, con preferencia entre 65% y 85%, con mayor preferencia entre 70% y 80%, y con mayor preferencia aún entre 75% y 80% de naloxona luego de 600 minutos. En incluso otra realización preferida de la invención, las preparaciones que contienen naloxona liberan aproximadamente 75%, aproximadamente 80% o aproximadamente 85% de naloxona luego de 600 minutos.

A continuación se ofrecen ejemplos que muestran realizaciones altamente provechosas de la invención. También se proporcionan ejemplos para mostrar que las formulaciones de acuerdo con la invención difieren principalmente en su es-

estructura de las formulaciones con liberación sostenida que se produjeron usando polímeros de uso corriente para formar el armazón. Sólo las formulaciones producidas de acuerdo con la invención proporcionan una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, de los compuestos activos, siendo la formulación estable durante el almacenamiento. Los ejemplos no deben interpretarse como límites a las posibles realizaciones de la invención.

Ejemplo 1 - Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxicodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante granulación por pulverización:

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxicodona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
Oxicodona HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
naloxona HCl	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease®	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido
Alcohol estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg

Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

La mezcla polimérica Surelease® E-7-7050 utilizada tenía la siguiente composición.

Surelease®
Etilcelulosa 20 cps
Dibutilsebacato
Hidróxido de amonio
Ácido oleico
Dióxido de silicio
Agua

Para la producción de comprimidos de oxicodona HCl, naloxona HCl, Povidona 30 y lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador volteador (Bohle) y luego se granularon por pulverización con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulado por baño fluidizado (GPCG3). El material se tamizó a través de una criba Comill de 1,4 mm. Se llevó a cabo un paso adicional de granulado con alcohol graso fusionado en un mezclador de hoja alta (Collette). Todos los núcleos de comprimidos producidos por esta vía presentaron un peso de 123 mg, basado en sustancia seca.

Ejemplo 2 - Producción de comprimidos con oxicodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión:

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxicodo-

62

na/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Oxy/Nal-Extr
Oxicodona HCl	20 mg
naloxona HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactosa Flow Lac 100	49,25 m
Etilcelulosa 45 cpi	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

Las cantidades indicadas de oxicodona HCl, naloxona HCl, etilcelulosa 45 cpi, povidona 30, alcohol estearílico y lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador volteador (Bohle). Esta mezcla se extrusionó a continuación con un extrusionador de hélices gemelas contrarrotantes del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nuremberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25° C, de la zona de calentamiento 2, de 50° C, de las zonas de calentamiento 3 a 5, de 60° C, de las zonas de calentamiento 6 a 8, de 55° C, de la zona de calentamiento 9, de 60° C y de la zona de calentamiento 10, de 65° C. La velocidad de rotación de la hélice fue de 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura de fusión resultante fue de 87° C, la velocidad de alimentación fue de 1,5 kg/h y el diámetro de la boquilla de 3 mm. El material extrusionado se tamizó con una criba Frewitt

de 0,68 x 1,00 mm. El extrudado molido luego se mezcló con talco y estearato de magnesio que se agregó a través de una criba manual de 1 mm y luego se presionó formando comprimidos. El extrusionador presenta una forma de tornillo, como se muestra en la Fig. 1.

En comparación con los comprimidos de oxicodona/naloxona que también poseen una matriz de difusión no hinchable a base de Surelease® y son producidos mediante granulación por pulverización (véase el ejemplo 1), las preparaciones extrusionadas comprenden menor cantidad de componentes.

Ejemplo 3 - Perfil de liberación de los comprimidos de oxicodona/naloxona del ejemplo 1:

La liberación de los principios activos se midió en un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el "método basket" conforme a USP a un valor de pH 1,2 empleando HPLC. Se estudiaron los comprimidos Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 y Ox/Nal-10.

Se observa a partir de la Fig. 2 y de los valores indicados en la tabla que en el caso de la matriz por difusión no hinchable basada en Surelease®, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de oxicodona se mantienen sin alteraciones (invariable) independientemente de la cantidad de naloxona. De modo concordante, se observaron perfiles de liberación invariables para naloxona con diferentes cantidades de oxicodona.

Tiempo (min)	Ox/Nal- 0	Ox/Nal-5- 0	Ox/Nal-5- N	Ox/Nal-10- 0	Ox/Nal-10- N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal.
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor principal para la liberación de naloxona, p.ej., a 420 min es de 92,7%. La desviación máxima en 420 min es del 1%. Oxy y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

Ejemplo 4 - Perfil de liberación de comprimidos de oxicodona/naloxona del ejemplo 2 a diferentes valores de pH:

La liberación de los principios activos de los comprimidos fue medida en un periodo de 12 horas a un pH 1,2 o durante una hora a 1,2 y a continuación durante 11 horas a pH 6,5. Se determinaron las velocidades de liberación mediante el "método basket" conforme a USP usando HPLC.

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 12 horas a pH 1,2:

Tiempo (min)	Oxy/Nal-Extr-1,2-0	Oxy/Nal-Extr-1,2-N
	Oxy	Nal
0	0	0

6

15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 1 hora a pH 1,2 y durante 11 horas a pH 6,5:

Tiempo (min)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O	Oxy/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

Las velocidades de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. Oxy y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

De la comparación de los valores dados en las tablas del Ejemplo 4 y en la tabla del Ejemplo 3 resulta, que independientemente del proceso de producción, los compuestos activos son liberados de las preparaciones en cantidades iguales. Por ej., es liberado el 89,4% de oxicodona de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el ejemplo 3) a 420 minutos, mientras que el 92,9% es liberado de comprimidos extrusionados (Oxi/Nal-Extr-1,2-O, ejemplo 4) a 420 minutos. La liberación de oxicodona de comprimidos extrusionados así se desvía en un 1,1% del valor

medio de la liberación de oxicodona de comprimidos granulados por pulverización (91,9% a 420 minutos). El 93,5% de naloxona es liberado de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el ejemplo 3) a los 420 minutos, mientras que el 93,9% es liberado de comprimidos extrusionados (Oxy/Nal-Extr.-1,2-0, ej. 4) a los 420 minutos. La liberación de naloxona de comprimidos extrusionados se desvía así en un 1,3% del valor medio de liberación de naloxona de comprimidos granulados por pulverización (92,7% a 420 minutos).

Más aún, a partir de una comparación de los valores de las tablas del ejemplo 4 y de las figuras 3A y 3B puede inferirse que, independientemente del valor de pH, a los que se midieron las velocidades de liberación, la liberación de oxicodona y naloxona se mantiene igual y sin variantes.

Ejemplo 5 - Ejemplo comparativo: comportamiento de liberación de comprimidos Valoron®:

La liberación de las sustancias activas de comprimidos se monitoreó por un período de tiempo de 7 horas. Se estudiaron los comprimidos Valoron® con 50 mg de tilidina y 4 mg de naloxona (Ti/Nal-50/4) o 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona (Ti/Nal-100/8) o 150 mg de tilidina y 12 mg de naloxona (Ti/Nal-150/12) por el "método basket" conforme a USP durante 1 hora a pH 1,2 y luego durante 6 horas adicionales a pH 6,5 usando HPLC.



A partir de las figuras 4A y 4B y los valores indicados en la tabla que, en caso de un matriz de difusión hinchable (y probablemente erosiva) con cantidades relevantes de HPMC, la liberación de diferentes cantidades de tilidina varía significativamente y no es invariable para diferentes cantidades de naloxona. Esto también se aplica respecto de la naloxona. Ello significa que para este pH la liberación de los compuestos activos no es independiente de cualquier otro.

Tiempo (min)	Ti/Nal- 50/4-T	Ti/Nal- 50/4-N	Ti/Nal- 100/8-T	Ti/Nal- 100/8-N	Ti/Nal- 150/12-T	Ti/Nal- 150/12-N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
60	37,2	27,6	33,9	27,3	29,9	23,3
120	47,6	31,7	46,5	33,4	41,5	28,5
180	54,7	37,4	55	41,2	48,2	35
240	59,7	44	68,2	59,5	54,5	40,1
300	65,2	50,6	82,6	72,9	60,5	47,5
360	70,3	58	85,7	82,7	67,2	56,4
420	74,2	60,8	93,1	90,9	84,9	78,9

Los valores de liberación se refieren a tilidina o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, p.ej., a 420 min. es de 78,87%. La máxima desviación a los 420 min. es de 20,4%. Til y Nal equivalen a tilidina y naloxona e indican el compuesto activo medido.

Ejemplo 6 - Comparación de estructuras de comprimidos de los

ejemplos 1 y 2 con comprimidos Valoron® N mediante microscopia por electrones

Para microscopia por electrones se usaron comprimidos que contenían 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona y se obtuvieron ya sea por granulación por pulverización de acuerdo con el ejemplo 1 (Ox/Nal-10) o mediante extrusión conforme al ejemplo 2 (Oxy/Nal-Extr). Adicionalmente, se usó un comprimido Valoron® N con 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona. Las Figuras 5A y 5B muestran diferentes ampliaciones de imágenes de microscopia por electrones de un comprimido Ox/Nal-10 con una formulación conforme a la invención que se obtuvo mediante granulación por pulverización. Las figuras 6A y 6B muestran diferentes ampliaciones de imágenes escaneadas de microscopia por electrones de comprimidos Oxy/Nal-Extr con una formulación conforme a la invención, que se obtuvo por extrusión. Las figuras 7A y 7B muestran imágenes escaneadas de microscopia por electrones del comprimido de Valoron® N.

A partir de una comparación de las figuras puede reconocerse claramente que los comprimidos con una formulación conforme a la invención presentan una superficie que es sustancialmente más fina y de estructura más homogénea y que muestra menor cantidad de fisuras que los comprimidos de Valoron®, sin importar si los comprimidos se obtuvieron por el método de granulación por pulverización o extrusión. La di-

ferencia estructural es posiblemente la razón de los distintos comportamientos de liberación de las diferentes preparaciones.

Ejemplo 7 - Producción de comprimidos que comprenden diferentes cantidades de naloxona y diferentes matrices mediante granulación por pulverización

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de naloxona:

Preparación (denominación)	Nal-5-Eud	Nal-5-Sure	Nal-10-Sure
naloxona HCl	5,0 mg	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	74,25 mg	74,25 mg	69,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
EUDRAGIT® RS 30D	10 mg de material sólido	---	--
Surelease®	---	10 mg de material sólido	10 mg de material sólido
Triacetina	2,0 mg	--	---
Alcohol estea- rílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

EUDRAGIT® RS 30 D puede obtenerse de Röhm GmbH, Darmstadt. Surelease® puede obtenerse de Colorcon Ltd., Idstein.

20

Se usaron mezclas poliméricas de EUDRAGIT® RS 30 D o Surelease® de las siguientes composiciones:

EUDRAGIT® RS 30 D	Surelease®
Copolímero B de metacrilato de amonio	Etilcelulosa 20 cps
Ácido sórbico	Dibutilsebacato
Hidróxido de sodio	Hidróxido de amonio
Agua	Ácido oleico
	Dióxido de silicio
	Agua

Para la producción de comprimidos se mezclaron en un mezclador volteador (Bohle) naloxona HCl, povidona 30 y lactosa Flow Lac 100 y luego se granularon por pulverización con EUDRAGIT® RS 30 D o Surelease® en un dispositivo granulador de baño fluidizado (GPCG3). Se llevó a cabo un paso adicional de granulado con alcohol graso fusionado en un mezclador de hoja alta (Collette). Todos los núcleos de comprimidos producidos por esta vía presentaron un peso de 125 mg, basado en la sustancia seca.

Ejemplo 8 - Producción de comprimidos con naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Nal-Extr
naloxona HCl	10 mg

Lactosa Flow Lac 100	70,25 mg
Kollidone 30	5 mg
Etilcelulosa 45 cpi	8 mg
Alcohol estearílico	26,0 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

Las cantidades indicadas de naloxona HCl, etilcelulosa 45 cpi, Kollidone 30, alcohol estearílico y lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador volteador (Bohle). Esta mezcla se extrusionó a continuación con un extrusionador de hélices gemelas contrarrotantes del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nuremberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25°C, de la zona de calentamiento 2, de 50°C, de las zonas de calentamiento 3 a 10, de 55°C. La velocidad de rotación de la hélice fue de 140 rpm, la temperatura de fusión resultante fue de 65°C, la velocidad de alimentación fue de 1,25 kg/h y el diámetro de la boquilla de 3 mm. El material extrusionado se tamizó con una criba Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. El extrudado molido se mezcló luego con talco y estearato de magnesio que se agregó a través de una criba manual de 1 mm y luego se presionó formando comprimidos. El extrusionador presenta una forma de tornillo, como se muestra en la Fig. 1.

En comparación con los comprimidos de oxycodona/naloxona que también presentan una matriz de difusión no hin-

chable basada en Surelease® y son producidos mediante granulación por pulverización (véase el ej. 7), las preparaciones extrusionadas comprenden menor cantidad de componentes.

Ejemplo 9 - Comportamiento de liberación de comprimidos de naloxona del Ejemplo 7

La liberación del principio activo se midió en un período de tiempo de 16 horas, aplicando el "método basket" conforme a USP a un valor de pH 1,2 empleando HPLC. Se estudiaron dos comprimidos (designados A y B) de Nal-5-Eud, Nal-5-Sure y Nal-10-Sure.

Puede observarse a partir de las Fig. 8A y 8B y de los valores indicados en la tabla que en el caso de una matriz de difusión no hinchable a base de Surelease®, las velocidades de liberación de naloxona, independientemente del monto absoluto, no se modifica de modo reproducible y se mantiene sustancialmente igual (invariable). Ello no se aplica para la liberación de naloxona de la matriz basada en Eudragit®.

Tiempo (min.)	Nal-5- Eud-A	Nal-5- Eud-B	Nal-5- Sure-A	Nal-5- Sure-B	Nal-10- Sure-A	Nal-10- Sure-B
0	0	0	0	0	0	0
15	18,48	18,23	23,86	21,97	20,65	22,25
90	40,46	26,15	46,74	47,33	45,18	45,98
240	62,43	53,47	70,48	69,49	69,13	68,76
420	82,9	72,27	91,04	88,69	88,06	87,5
720	97,46	85,74	100,62	99,1	96,05	95,74
960	107,6	96,26	102,26	102,33	97,91	97,43

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, p.ej. en el caso de comprimidos Nal-Sure a los 420 min, es de 46,3%. La desviación máxima a los 90 min es 2,2%. El valor medio para comprimidos Nal-Eud en ese punto es de 33,3% y la desviación es de 21,5%.

Ejemplo 10 - Comportamiento de liberación de comprimidos de naloxona del ejemplo 8:

La liberación del principio activo se midió para diferentes comprimidos en un período de 12 horas aplicando el "método basket" conforme a USP a un pH de 1,2 usando HPLC.

Se reconoce a partir de la Fig. 9 y de los valores indicados en la tabla que la liberación de naloxona independientemente del proceso de producción no varía de modo reproducible cuando los comprimidos se produjeron por extrusión.

Tiempo (min)	Nal-Extr-A	Nal-Extr-B	Nal-Extr-C
0	0	0	0
15	15	15	14,3
120	40,7	41,9	40,1
420	72	75,2	73,6
720	90,1	92,4	91,2

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se expresan en porcentaje. El valor medio para la liberación de naloxona en el caso de los comprimidos Nal-Extr a los 120

min es de 40,9%. La desviación máxima a los 120 min es de 2,4%.

Ejemplo 11: Comparación de estructuras de comprimidos de naloxona de los ejemplos 7 y 8

Para la microscopia por electrones, comprimidos Nal-Eud conformes al ejemplo 7 con 5 mg (Nal-5-Eud), y comprimidos Nal-Extr conformes al ejemplo 8.

Las figuras 10A y 10B muestran diferentes ampliaciones de las imágenes escaneadas de microscopia por electrones de un comprimido Nal-5-Eud. Las figuras 11A y 11B muestran diferentes ampliaciones de imágenes escaneadas de microscopia por electrones de un comprimido Nal-Extr con una formulación conforme a la invención.

A partir de una comparación de las figuras puede reconocerse claramente que la formulación conforme a la invención presenta una superficie que es sustancialmente más fina y de estructura más homogénea. En particular, en las figuras 10A y 10B pueden observarse aureolas de naloxona, pero no en las figuras 11A y 11B. Esta diferencia estructural posiblemente sea la razón de las variaciones de comportamiento de liberación de las diferentes preparaciones.

Ejemplo 12 - Comparación de estructuras de granulados de naloxona de los ejemplos 7 y 8

Para la microscopia por electrones se usaron granulados similares a los usados para la producción de comprimidos

Nal-Sure conforme al ejemplo 7 con 10 mg de naloxona (Nal-10-Sure) y comprimidos Nal-Extr conforme al ejemplo 8.

Las figuras 12A y 12B muestran diferentes ampliaciones de las imágenes escaneadas de microscopia por electrones de granulados Nal-10-Sure. Las figuras 13A y 13B muestran diferentes ampliaciones de las imágenes escaneadas de microscopia por electrones de granulados Nal-Extr con una formulación conforme a la invención.

Puede observarse claramente que, independientemente del proceso de producción, los granulados con una formulación acorde presentan superficies de estructura homogénea sin mayores fisuras o aureolas. Sin tener la intención de atarse a una teoría, se asume que las características de la superficie son responsables del comportamiento de liberación de las formulaciones conforme la invención.

Ejemplo 13 - Estabilidad de almacenamiento de comprimidos de naloxona dependiendo de la matriz empleada

Se producen múltiples comprimidos que comprenden EUDRAGIT® RS 30 D o Surelease® y naloxona de 5 mg como se describió en el ejemplo 1. Los comprimidos se almacenan a 25° C y 60% de humedad relativa ambiente. En diferentes momentos se estudió el comportamiento de liberación tal como se describió en el ejemplo 4.

Como puede reconocerse de las Figuras 4A y 4B y las tablas, los perfiles de liberación de los comprimidos de na-

26

loxona formulados con EUDRAGIT® RS 30 D, ya difieren luego de un breve tiempo de almacenamiento. Por el contrario, el perfil de liberación de comprimidos formulados con Surelease, casi no presenta alteraciones, incluso luego de un almacenamiento de 15 meses.

Tiempo de almacenamiento (meses)	0	1	3,5
Preparación (denominación)	Nal-5-Eud-0	Nal-5-Eud-1	Nal-5-Eud-3,5
Tiempo (min.)			
15	16,46	12,66	15,06
90	30,29	28,78	30,6
240	52,94	43,85	47,5
480	71,07	57,37	62,86
720	83,29	66,68	73,58
1020	91,61	73,03	80,97

Tiempo de almacenamiento (meses)	0	3	6	15
Preparación (denominación)	Nal-S-Sure-0	Nal-S-Sure-3	Nal-S-Sure-6	Nal-S-Sure-15
Tiempo (min.)				
15	21,58	22,52	16,04	24,36
120	49,94	49,05	51,93	55,59
420	79,83	86,32	87,99	88,49
720	91,74	97,55	100,27	97,09

En la tabla se indican las velocidades de liberación en porcentajes. En cada caso, se estudió la liberación de na-

loxona.

Ejemplo 14 - Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	OxN20/1- Extr-A	OxN20/1- Extr-B	OxN20/1- Extr-C	OxN20/10- Extr-A
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Lactosa Flow Lac 100	58,25 mg	58,25 mg	58,25 mg	49,25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol estea- rílico	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

Se realizó la extrusión tal como se describió precedentemente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-A:	temperatura:	55-63°C
	rpm (hélice):	150 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h

28

OxN20/1-Extr-B: temperatura: 55-63°C
rpm (hélice): 155 rpm

velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OxN20/1-Extr-C: temperatura: 55-63°C

rpm (hélice): 1505 rpm

velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OxN20/10-Extr-A: temperatura: 55-63°C

rpm (hélice): 160 rpm

velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para fabricar comprimidos con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-A: rpm: 40 rpm

Potencia de presión: 9 kN

OxN20/1-Extr-B: rpm: 42 rpm

Potencia de presión: 8,9 kN

OxN20/1-Extr-C: rpm: 36 rpm

Potencia de presión: 9 kN

OxN20/10-Extr-A: rpm: 36 rpm

Potencia de presión: 7,5 kN

La liberación de los principios activos se midió en un período de tiempo de 12 horas, aplicando el "método basket" conforme a USP a pH 1,2 usando HPLC. Se estudiaron los comprimidos OxN20/1-Extr-A, OxN20/1-Extr-B, OxN20/1-Extr-C y OxN20/10-Extr-A.

Se observa en base a los valores indicados en la tabla que, en el caso de la matriz por difusión no hinchable en base a etilcelulosa, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de naxolona en esencia se mantiene igual, independientemente de la cantidad de oxicodona. De modo correspondiente, las preparaciones ofrecen una liberación independiente e invariable de los compuestos activos.

Tiempo (min.)	OxN20/1- Extr-A		OXN20/1- Extr-B		OxN20/1- Extr-C		OxN20/10- Extr-A	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21,2	25,8	21,7	21,1	19,7	19,3	23,3	24,3
120	56,6	53,8	58,8	57,3	57,7	56,2	64,5	66,9
420	87,2	84,5	94,2	92,6	93,7	91,5	92,7	96,3
720	99,7	96,8	100,1	98	100,6	97,5	93,6	97,4

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, p.ej., a los 420 min es de 92,3%. La desviación máxima a los 420 min es de 7,4%. Oxy y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el principio activo medido.

Así, luego de haber desarrollado una preparación con el perfil de liberación deseado, puede alterarse la cantidad de los compuestos activos, sin modificar de modo significativo los perfiles de liberación de los compuestos activos. Las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los

80

compuestos activos continúan proveyendo una liberación sostenida, independiente e invariable de dichos compuestos activos.

Ejemplo 15 - Producción de comprimidos con oxicodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

En el siguiente ejemplo se demuestra que, usando formulaciones conforme a la presente invención, pueden obtenerse preparaciones que comprenden oxicodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxicodona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	OxN20/1- Extr-D	OxN20/1- Extr-E	OxN20/10 -Extr-B	OxN20/10 -Extr-C	OxN20/10 -Extr-D	OxN20/10 -Extr-E
oxicodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
naloxona HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	56,25 mg	56,25 mg	54,25 mg	65,25 mg	60,25 mg	55,25 mg
Kollidon® 30	7 mg	6 mg	6 mg	7,25 mg	7,25 mg	7,25 mg
Etil- celulosa	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Alcohol es- tearílico	24 mg	24 mg	24 mg	28,75 mg	28,75 mg	28,75 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

46

Enteato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

La extrusión se llevó a cabo tal como se describió precedentemente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-D:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	150 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/1-Extr-E:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	150 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/10-Extr-B:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	160 rpm
	velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
OxN20/10-Extr-C:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	160 rpm
	velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
OxN20/10-Extr-D:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	150 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/10-Extr-E:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	150 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para fabricar comprimidos con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-D:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de presión:	11 kN
OxN20/1-Extr-E:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de presión:	10,5 kN
OxN20/10-Extr-B:	rpm:	36 rpm

Fuerza de presión: 9,5 kN

OxN20/10-Extr-C: rpm: 36 rpm

Fuerza de presión: 7,8 kN

OxN20/10-Extr-D: rpm: 39 rpm

Fuerza de presión: 9 kN

OxN20/10-Extr-E: rpm: 39 rpm

Fuerza de presión: 7,5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió durante un período de tiempo de 12 horas, aplicando el "método basket" de acuerdo con USP a pH 1,2 mediante HPLC. Se evaluaron los comprimidos OxN20/1-Extr-D, OxN20/1-Extr-E, OxN20/10-Extr-B, OxN20/10-Extr-C, OxN20/10-Extr-D y OxN20/10-Extr-E.

Tiempo (min)	OxN20/1- Extr-D		OxN20/1- Extr-E		OxN20/10- Extr-B		OxN20/10- Extr-C		OxN20/10- Extr-D		OxN20/10- Extr-E	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16,6	16,2	17,4	17,2	26,1	26,8	21,8	21,9	18,5	18,2	18,4	18,2
120	47,6	46,9	49,6	49,7	71,1	73,0	61,2	61,8	52,8	52,8	53,3	53,3
420	82,7	84,5	84,6	85,7	94,3	96,6	93,2	94,7	86,3	86,3	87,2	88,2
720	95	97	95,2	95,8	94,9	97,9	96,4	97,9	94,8	94,8	95,7	96,5

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se expresan como porcentajes. Oxy y Nal representan oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

El ejemplo muestra que es posible producir preparaciones con perfiles de liberación particulares si se usa etilcelulosa y alcoholes grasos como componentes de la matriz

que afectan esencialmente las características de liberación de las preparaciones. Una vez que se obtuvo una preparación con las características de liberación deseadas, se puede cambiar la cantidad de los compuestos activos. Las preparaciones aún proveerán un comportamiento de liberación sostenido, independiente e invariable (véase el ejemplo 14).

Ejemplo 16 - Producción de comprimidos con naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión:

Se utilizaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados en la producción de los comprimidos de naloxona acordes con la invención.

Prepara-ción (denomina- ción)	N10- Extr-1	N10- Extr-2	N10- Extr-3	N10- Extr- 4	N10- Extr- 5	N10- Extr- 6
Naloxona HCl	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	69,25 mg	69,25 mg	69,25 mg	69,25 mg	69,25 mg	69,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol es- tearílico	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

La extrusión se llevó a cabo como se describió previa-
mente con los siguientes parámetros:

N10-Extr-1:	temperatura:	55-63° C
	rpm (hélice):	120 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
N10-Extr-2:	temperatura:	55-63° C

84

rpm (hélice): 140 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h
N10-Extr-3: temperatura: 55-63° C
rpm (hélice): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h
N10-Extr-4 temperatura: 55° C
rpm (hélice): 120 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h
N10-Extr-5: temperatura: 55-55° C
rpm (hélice): 140 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h
N10-Extr-6: temperatura: 55° C
rpm (hélice): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para fabricar comprimidos con los siguientes parámetros:

N10-Extr-1	rpm:	39 rpm
	Fuerza de presión:	11,6 kN
N10-Extr-2:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de presión:	12,5 kN
N10-Extr-3:	rpm:	39 rpm
	Fuerza de presión:	11,6 kN
N10-Extr-4:	rpm:	36 rpm
	Fuerza de presión:	14,5 kN
N10-Extr-5:	rpm:	36 rpm
	Fuerza de presión:	15,0 kN
N10-Extr-6:	rpm:	36 rpm
	Fuerza de presión:	15,0 kN

La liberación del compuesto activo se midió sobre un

85

período de tiempo de 12 horas, aplicando el "método basket" de acuerdo con USP a pH 1,2 por HPLC. Se evaluaron los comprimidos N10-Extr-A, N10-Extr-B, N10-Extr-C, N10-Extr-D, N10-Extr-E y N10-Extr-F.

Se comprende a partir de los valores enumerados en la Tabla que, en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en etilcelulosa y un alcohol graso, las velocidades de liberación de naloxona permanecen sustancialmente iguales (invariables).

Tiempo (min)	N10- Extr-1	N10- Extr-2	N10- Extr-3	N10- Extr-4	N10- Extr-5	N10- Extr-6
0	0	0	0	0	0	0
15	13,0	12,9	13,0	13,2	13,3	13,5
120	37,4	37,6	37,9	37,6	37,9	38,7
420	67	67,3	67,9	67,5	67,4	69,5
600	178,1	78,5	78,7	78,4	78,3	80,5

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se expresan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, p.ej. en 420 min, es del 67,8%. La desviación máxima a 420 min es del 2,5%.

Siguen las reivindicaciones en la hoja número ochenta y tres.

56

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión,

caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características esenciales de liberación mediante etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchables de manera sostenida, invariable e independiente.

2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que el alcohol graso comprende lauril, miristil, estearil, cetilestearil, ceril y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2 caracterizada en que Una formulación comprende etilcelulosa.

4. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que Una formulación no comprende cantidades relevantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua, especialmente derivados de ácido acrílico y/o hidroxialquilcelulosas.

5. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que Una formulación comprende excipientes farmacéuticos comunes, en particular, rellenos, lubricantes, agentes de flujo y/o plastificantes.

6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada en que los rellenos son seleccionados del grupo compuesto por azúcares, preferiblemente lactosa, glucosa y/o sacarosa, almidones e hidrolisatos de lo mismo, preferiblemente celulosa y/o celactosa microcristalina, alcoholes de azúcar, preferiblemente sorbitol y/o manitol, sales cálcicas deficientemente solubles, preferiblemente hidrogenfosfato cálcico, dicalciofosfato o tricalciofosfato y/o povidona.

7. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada en que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos, preferiblemente ácido esteárico como lubricante.

87

8. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 5, **caracterizada en que** comprende sílica altamente dispersa, preferiblemente Aerosil®, talco, almidón de maíz óxido de magnesio, magnesio y/o calcioestearato como agente de flujo.

9. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 5, **caracterizada en que** comprende dibutil sebacato como plastificante.

10. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada en que** Una formulación puede almacenarse por un periodo de al menos dos años bajo condiciones normales (60% de humedad relativa, 25°C) de acuerdo con las pautas de admisión.

11. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada en que** comprende como los compuestos farmacéuticamente activos, al menos un analgésico opioide seleccionado del grupo compuesto por morfina, oxicodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y derivados de lo mismo, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona y al menos un antagonista opioide, seleccionado del grupo compuesto por naltrexona, naloxona, nalmeveno, nalorfina, nalbufin, naloxonazineno, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol.

12. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 11, **caracterizada en que** el analgésico opioide y el antagonista están presentes en la forma de sus derivados igualmente activos y farmacéuticamente aceptables, tales como la base libre, sales y similares, preferiblemente como clorhidrato, sulfato, bisulfato, tatrato, nitrato, citrato, bitatrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyoduro, fumarato o succinato.

13. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 11 ó 12, **caracterizada en que** Una formulación comprende oxicodona y naloxona y en donde oxicodona está presente en una cantidad que varía entre 10 y 150 mg, preferiblemente entre 10 y 80 mg, y naloxona está presente en una cantidad que varía entre 1 y 50 mg por dosis unitaria.

14. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada en que** comprende oxicodona y naloxona en una relación de peso que varía del maximal 25:1, preferiblemente del maximal 20:1, 15:1 y más preferiblemente entre 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

48

15. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 11 ó 12, **caracterizada en que** contiene oxicodona y naloxona estando oxicodona presente en una cantidad que varía entre 10 y 150mg, preferiblemente entre 10 y 80 mg y naloxona presente en una cantidad que varía entre 1 y 50 mg.

16. Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada en que** Una formulación es una tableta, preferiblemente una tableta de múltiples capas, una cápsula, una gragea, un granulado y/o un polvo.

17. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 16, **caracterizada en que** la preparación farmacéutica es una aplicación oral, nasal y/o rectal adecuada.

18. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada en que** Una formulación es producida mediante granulación de integración y/o desintegración, preferiblemente, granulación de rocío.

19. Una formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizada en que** Una formulación es producida por extrusión.

20. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos activos en una matriz de liberación sostenida, **caracterizada en que** la matriz es una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, cuyas características de liberación son determinadas por cantidades de etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso como componentes de matriz, y por extrusión o granulación de los materiales de la matriz junto con la cantidad de los compuestos activos para la formación de una matriz que contenga el compuesto activo.

21. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento según la reivindicación 20, en donde la matriz de difusión es una matriz sustancialmente no erosiva.

22. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento según la reivindicación 20 ó 21, en donde el material de matriz contiene etilcelulosa.

23. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento según una de las reivindicaciones 20 a 22, en donde la matriz es formada por extrusión, particularmente por extrusión por derretimiento.

49

24. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que tiene una cantidad efectiva de un agonista opioide y un antagonista opioide en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable y no erosiva, cuyas características de liberación se determinan por las cantidades de etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso.

25. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento según la reivindicación 24, que tiene una cantidad efectiva de oxycodona y naloxona, estando oxycodona presente en una cantidad que varía entre 10 y 150 mg, preferiblemente entre 10 y 80 mg y naloxona presente en una cantidad que varía entre 1 y 50 mg por dosis unitaria.

26. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento según la reivindicación 24 ó 25, que tiene una cantidad efectiva de oxycodona y naloxona, en donde oxycodona y naloxona están presentes en una relación de peso que varía del maximal 25:1, preferiblemente del maximal 20:1, 15:1, especialmente preferiblemente 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

27. Un método para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado en que se utiliza granulación, preferiblemente granulación de integración y/o desintegración, particularmente preferiblemente, granulación de rocío.

28. Un método para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, que es un método de extrusión, en donde se utilizan extrusores de un solo tornillo o múltiples tornillos contrarrotativos o corrotativos con o sin elementos de formación.

29. Un método según la reivindicación 28, que es un método de extrusión, en donde se utilizan extrusores de tornillos gemelos contrarrotativos, preferiblemente sin elementos formadores.

30. El método según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado en que la temperatura de las zonas de calentamiento de los extrusores es entre 20°-120°C, preferiblemente entre 50°-100°C, más preferiblemente entre 50°-90°C y aún más preferiblemente, entre 50°-70°C.

31. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado en que el diámetro de la boquilla del extrusor es entre 1 y 10 mm, preferiblemente entre 2 y 8 mm, y particularmente preferiblemente entre 3 y 5 mm.

910

32. Un método según una de las reivindicaciones 28 a 31, **caracterizado en que** la temperatura resultante del extrusor no influencia la estabilidad de los compuestos activos.

33. Un método para producir una forma de dosis farmacéutica para el tratamiento de efectos secundarios inducidos por un opioide, **caracterizado en que** la forma de dosis farmacéutica comprende una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

34. Un método según la reivindicación 33, **caracterizado en que** la preparación se utiliza para el tratamiento de obstipación inducida por opioides y preferiblemente, para el tratamiento de prurito inducido por opioides.

35. Un método para producir una forma dosis farmacéutica para el tratamiento de síndromes idiomáticos, **caracterizado en que** la forma de dosis farmacéutica comprende una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

36. Un método según la reivindicación 35, **caracterizado en que** la preparación se utiliza para el tratamiento de síndrome de intestino irritable, preferiblemente para el tratamiento de prurito idiomático o prurito debido a colestasia y/o disfunción renal.

37. El método según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36 **caracterizado en que** la matriz es una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, cuyas características de liberación se determinan por las cantidades de etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso.

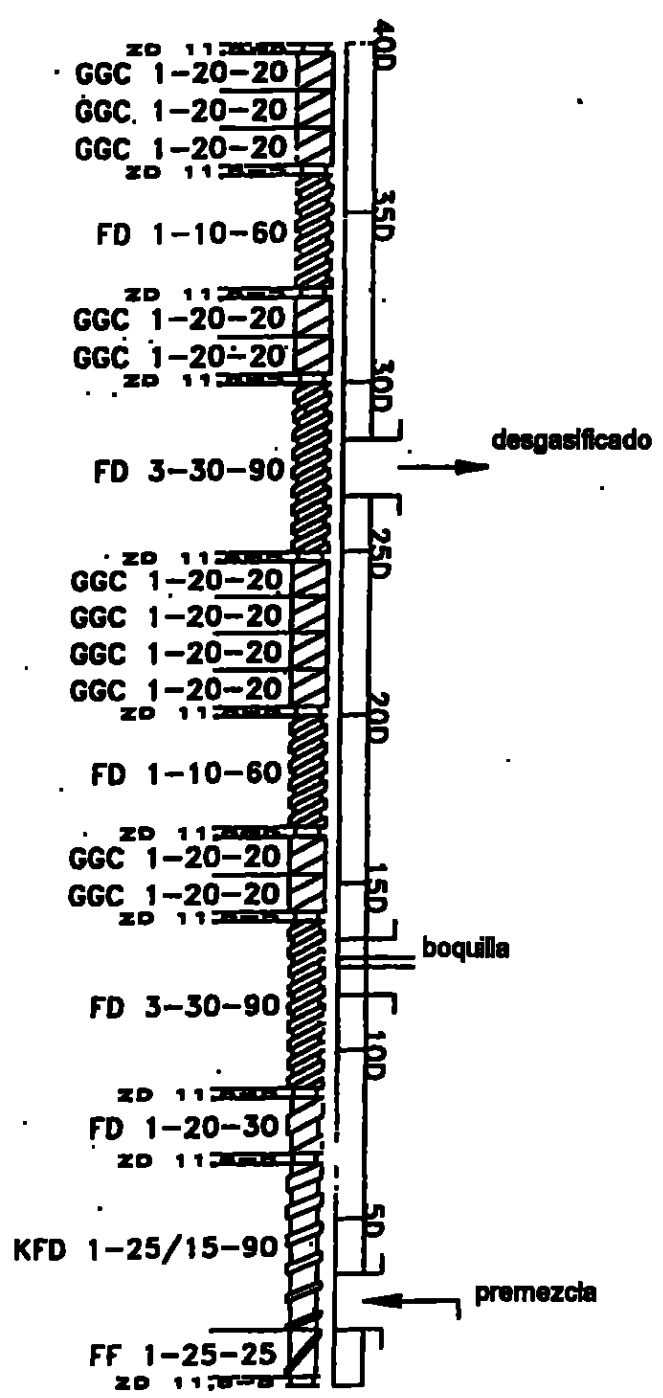
38. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, **caracterizado en que** la preparación comprende entre 1 y 50 mg de naloxona, preferiblemente entre 5 y 30 mg de naloxona y aún más preferiblemente, entre 5 y 20 mg de naloxona.

39. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, **caracterizado en que** naloxona está presente en la forma de sus derivados farmacéuticamente aceptables e igualmente activos, tales como la base libre, sales y similares, preferiblemente como el clorhidrato, sulfato, bisulfato, tatrato, nitrato, citrato, bitatrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyoduro, fumarato o succinato.

40. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, **caracterizado en que** la matriz es producida por extrusión.

01

Figura 1A



92

Figura 1B

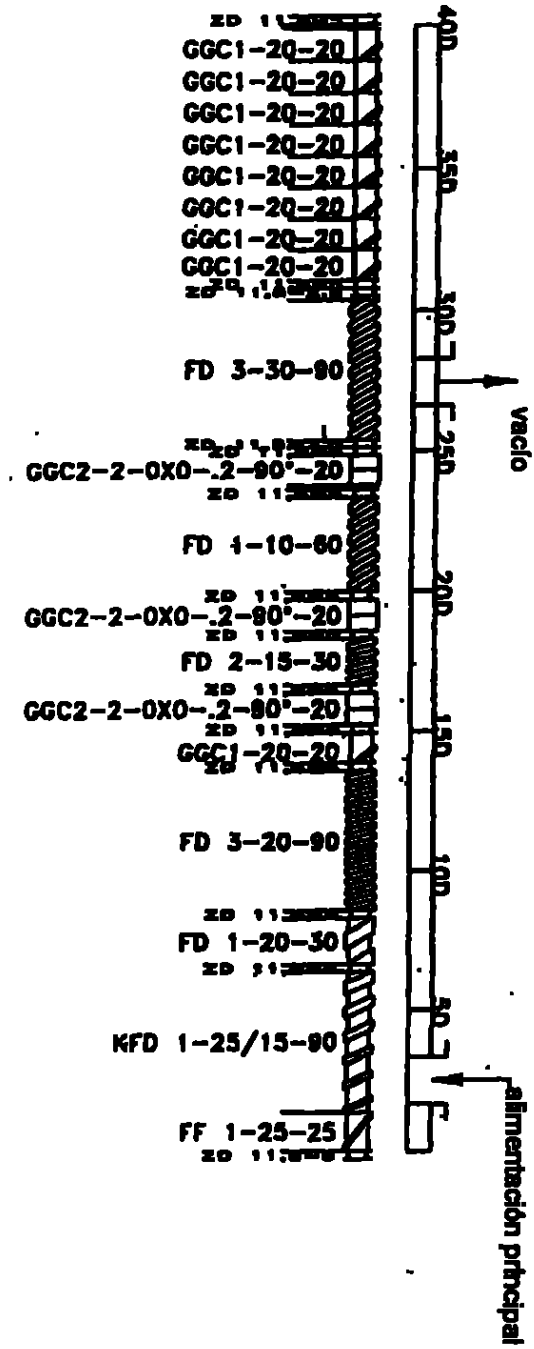
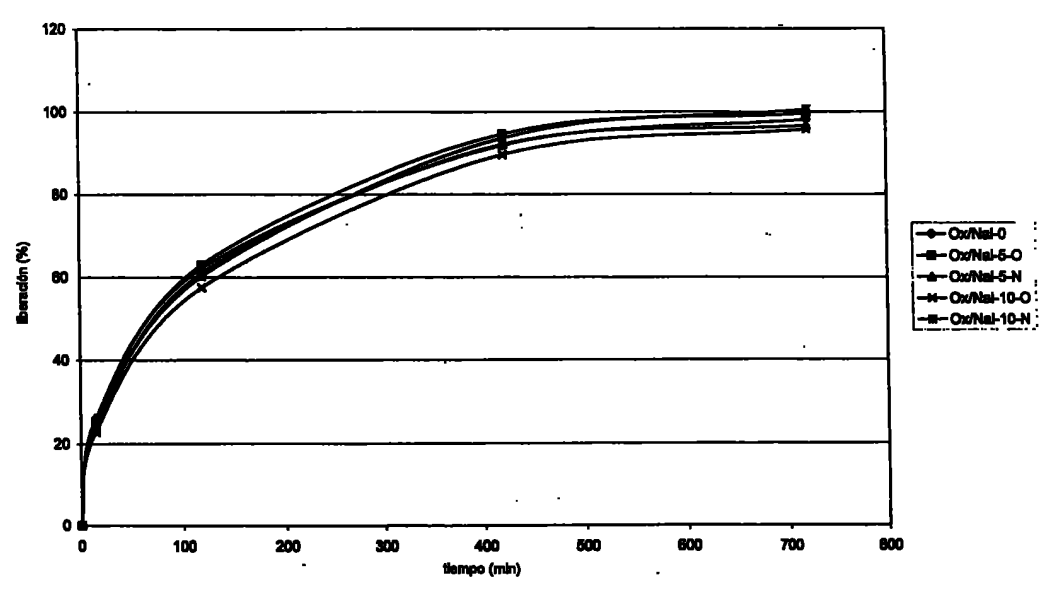
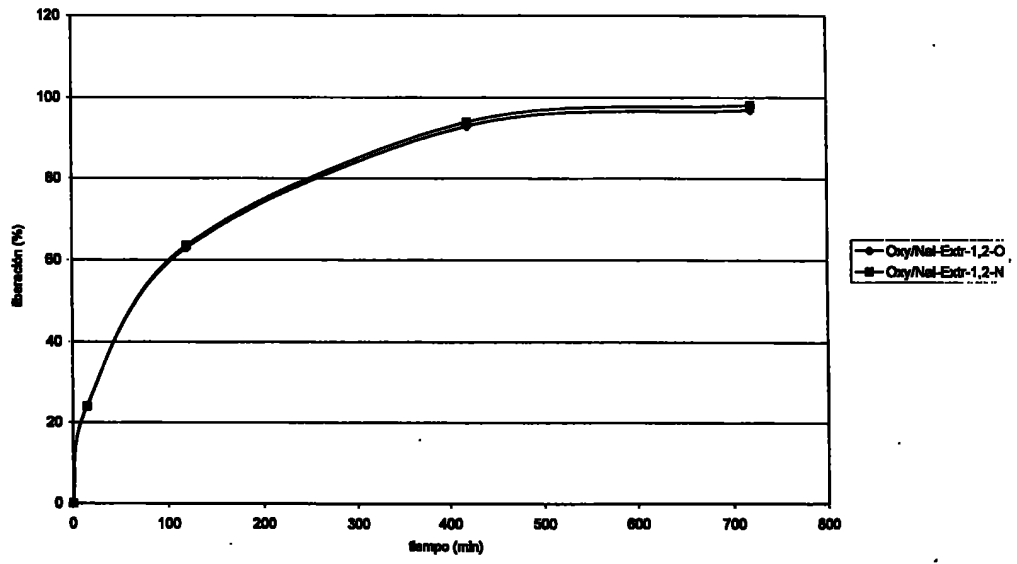


Figura 2



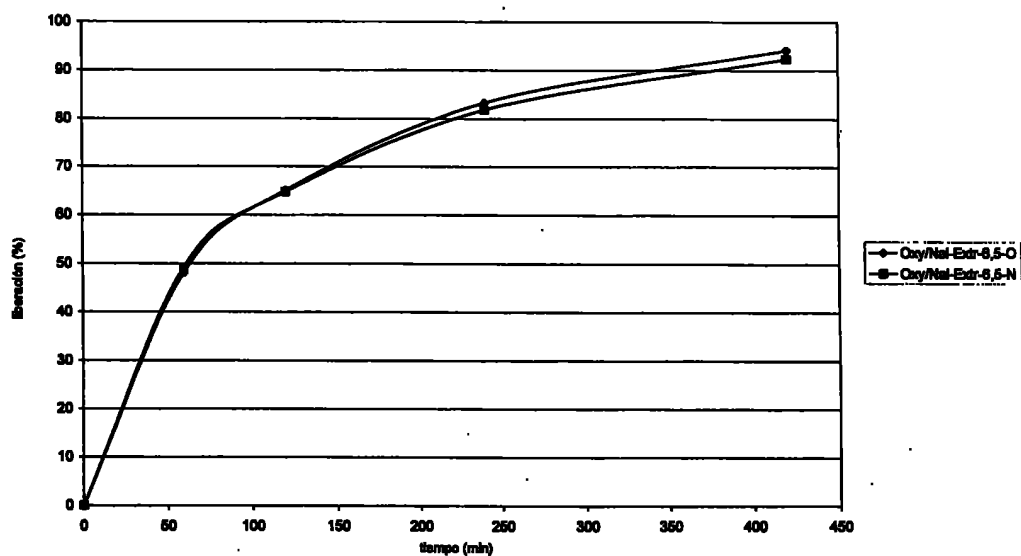
Handwritten signature or mark.

Figure 3A



Pi

Figure 3B



[Handwritten signature]

Figura 4A

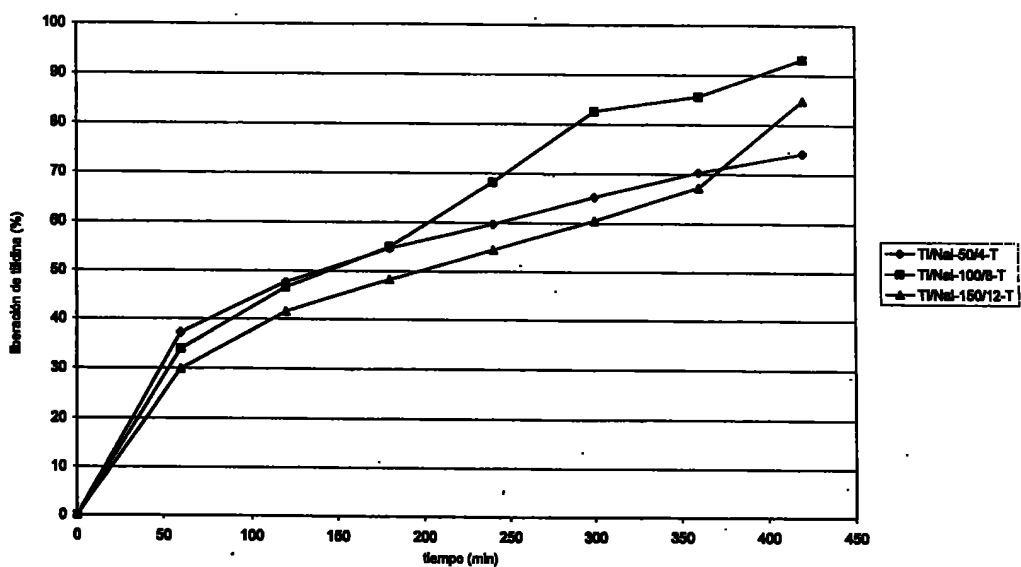
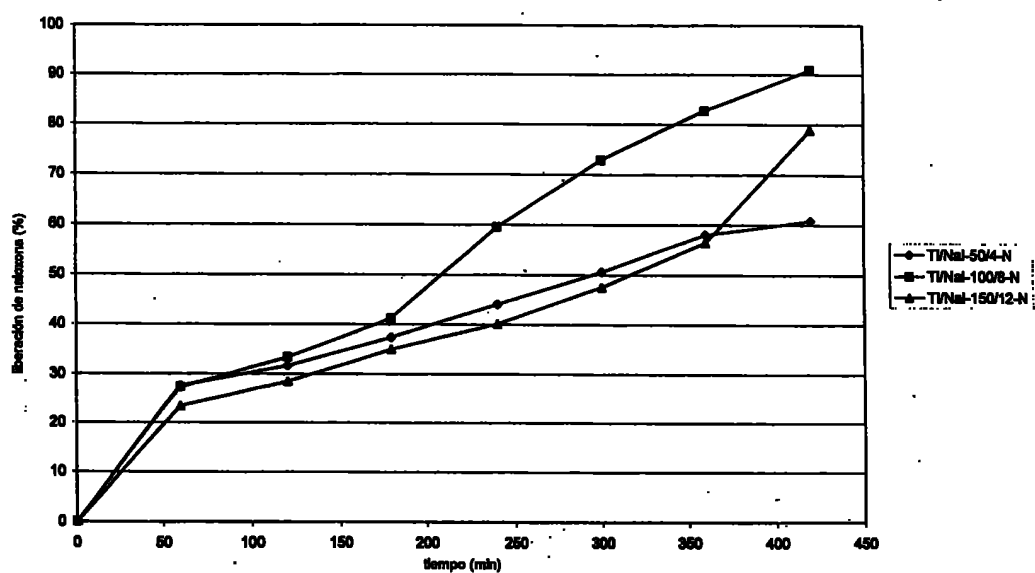


Figura 4B



~~9D~~

8' 98

Figura 5A: Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

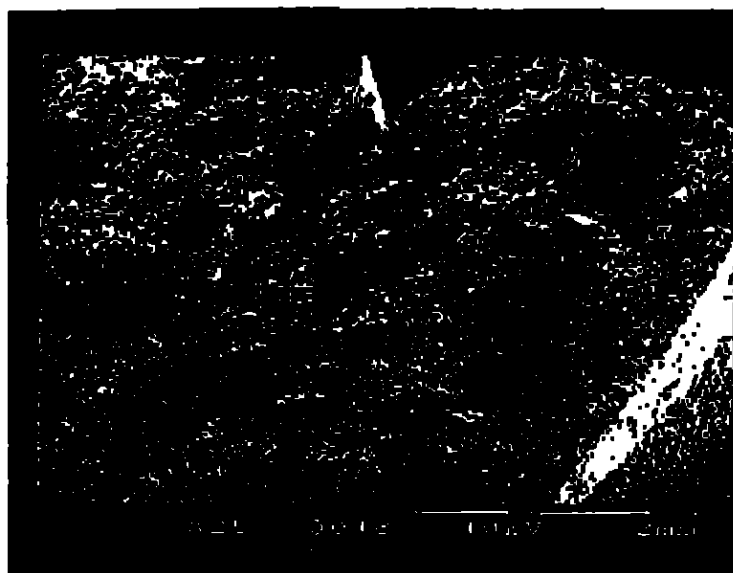


Figura 5B: Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μ m.

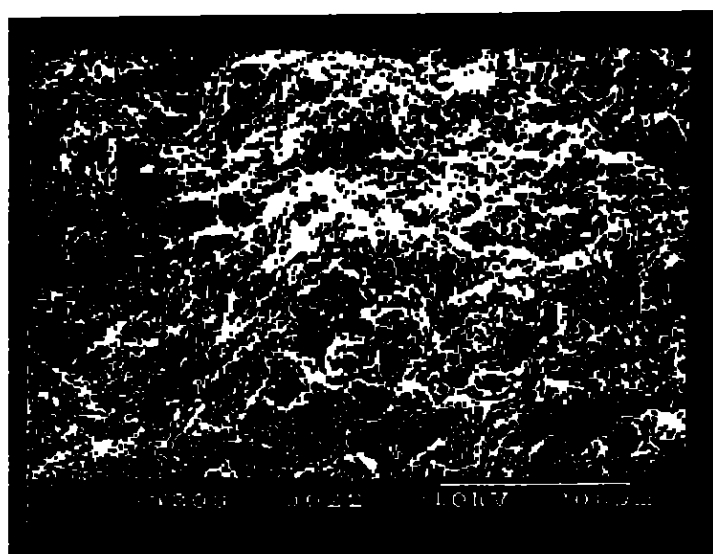


Figura 6A: Superficie de un comprimido de Oxy/Nal-Extr ampliada 40 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 700 μm .



Figura 6B: Superficie de un comprimido de Oxy/Nal-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 300 μm .



100

Figura 7A: Superficie de un comprimido de Valoron® ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

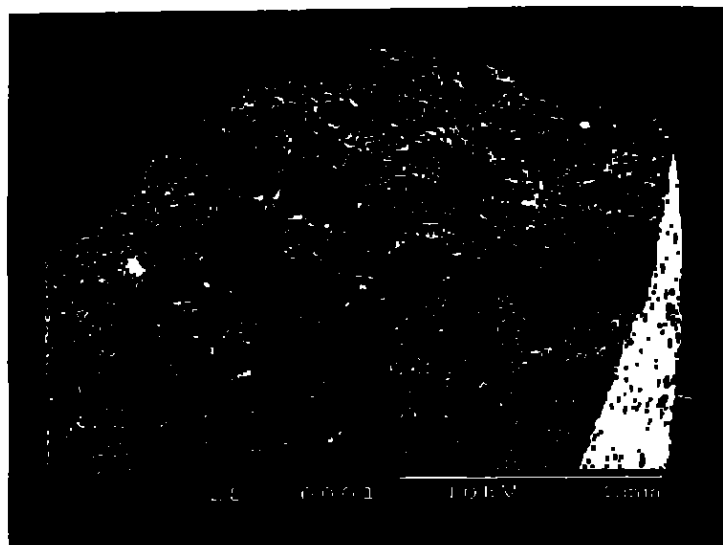


Figura 7B: Superficie de un comprimido de Valoron® ampliada 100 veces (tilidina, abajo izquierda). La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 500 μ m.

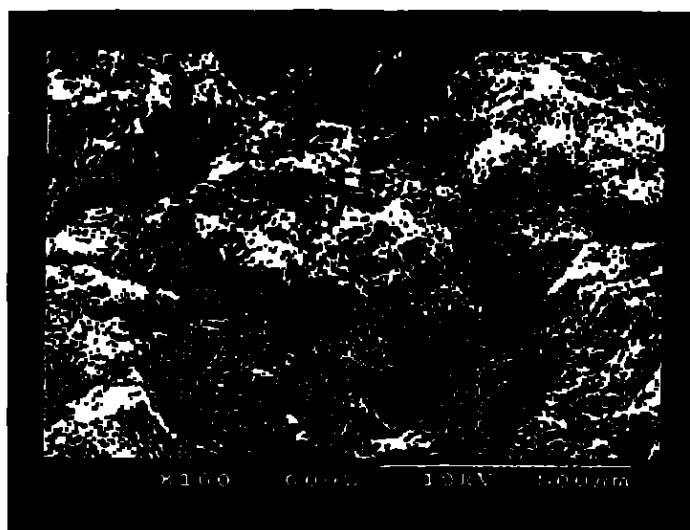
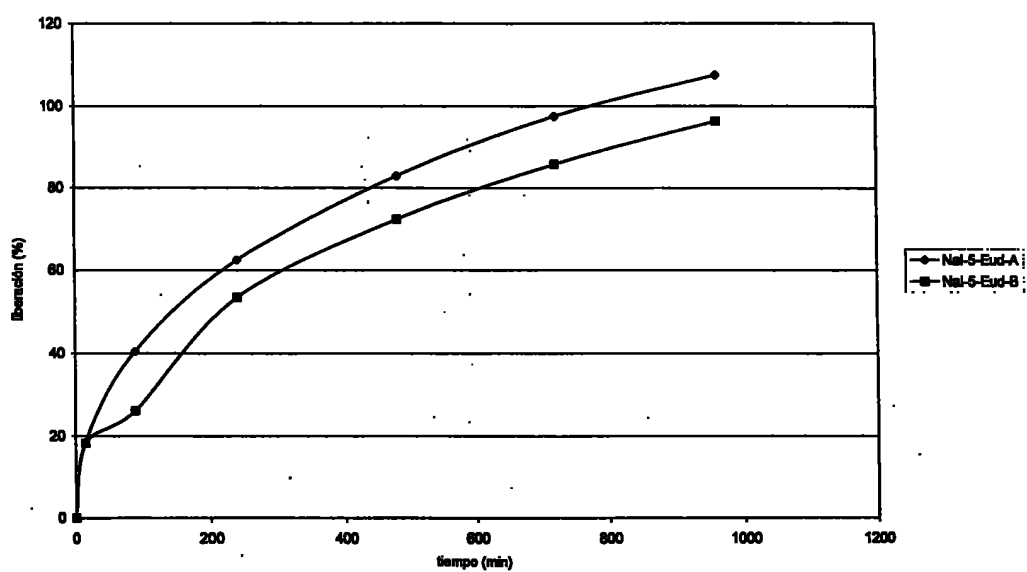
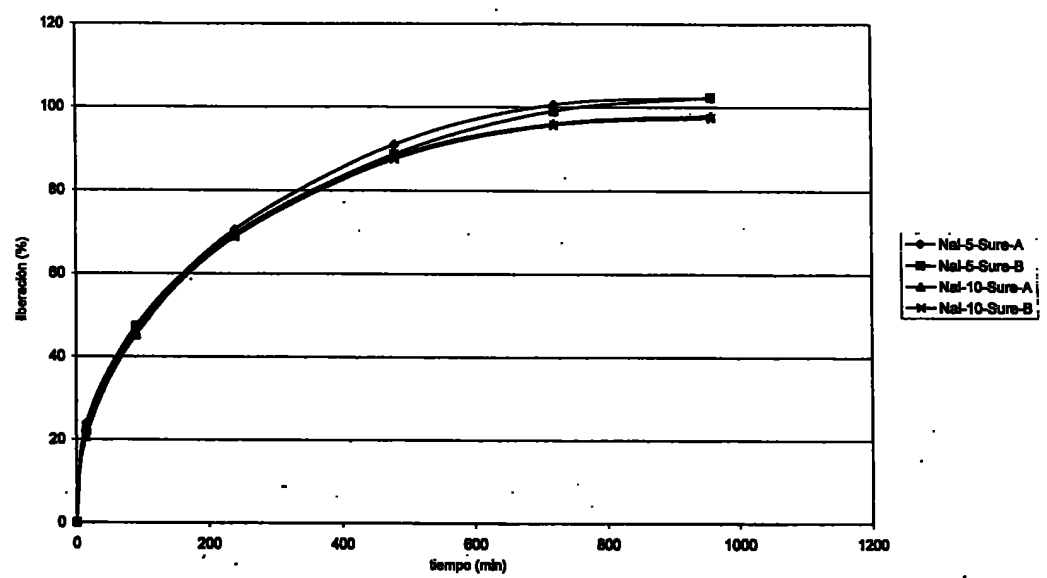


Figura 8A



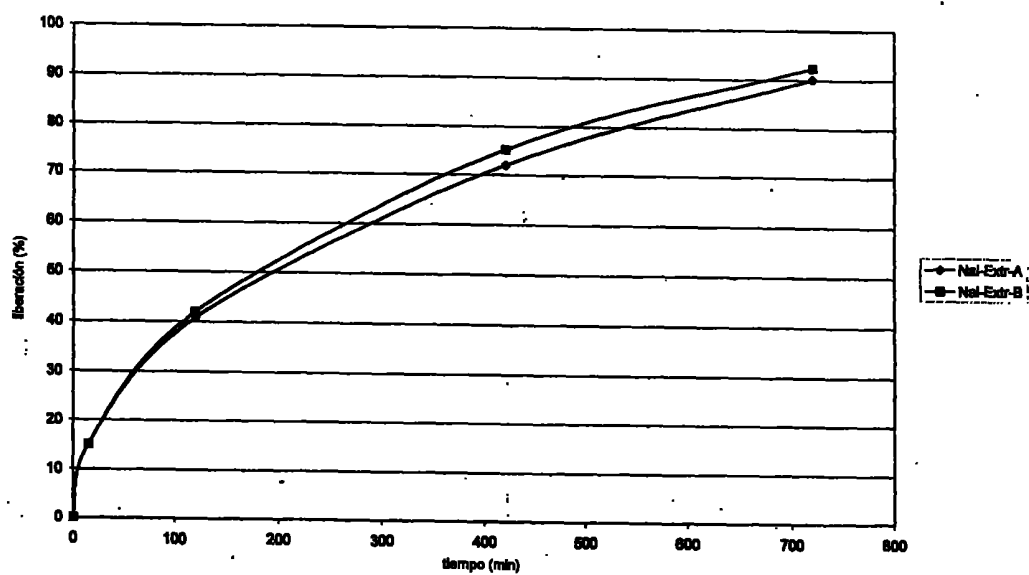
[Handwritten signature]

Figura 8B



[Handwritten signature]

Figura 9



104

Figura 10A: Superficie de un comprimido de NaI-5-Eud ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

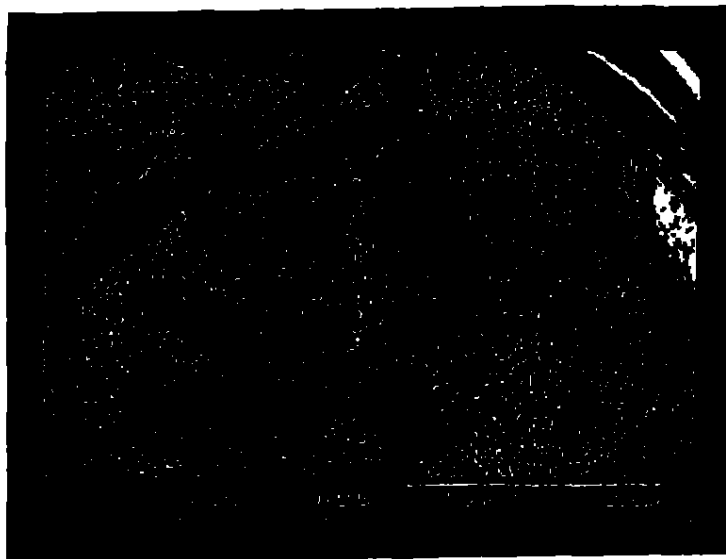
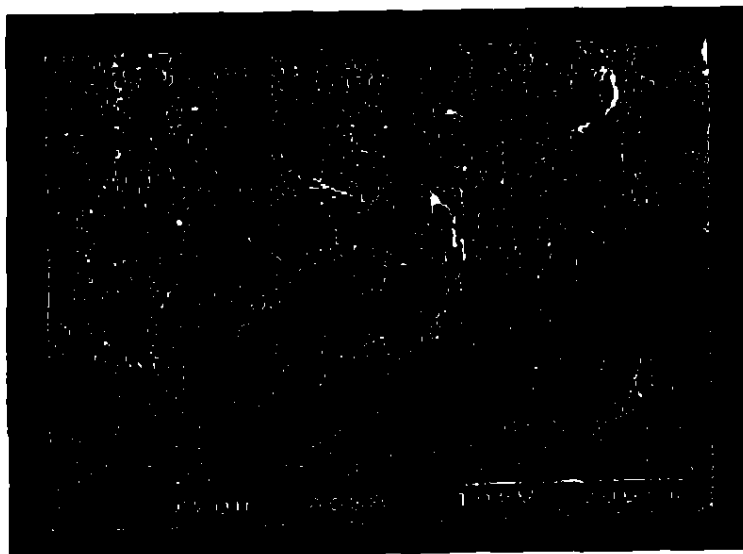


Figura 10B: Superficie de un comprimido de NaI-5-Eud ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .



105

Figura 11A: Superficie de un comprimido de Nal-Extr ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

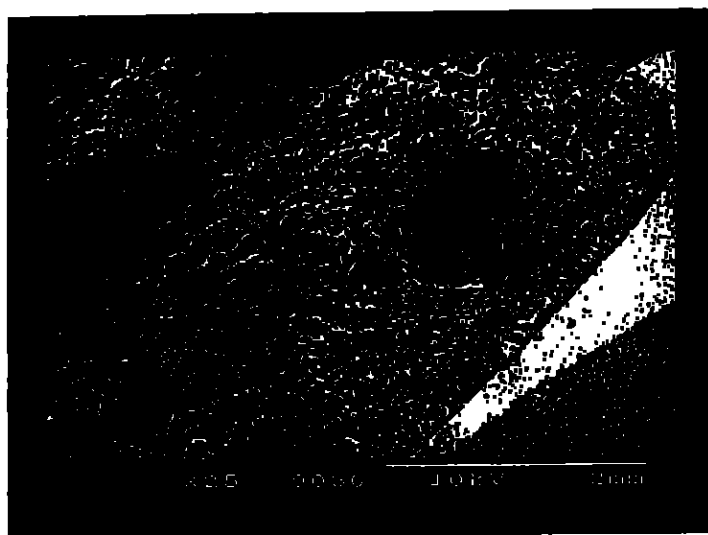
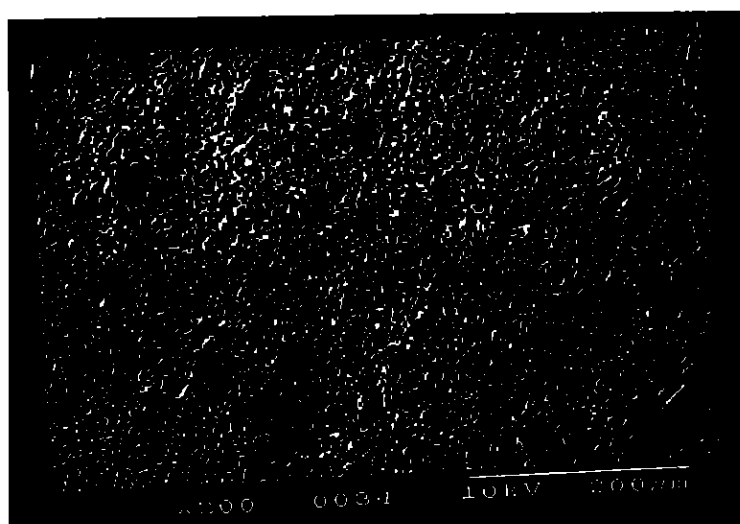


Figura 11B: Superficie de un comprimido de Nal-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .



106

Figura 12A: Superficie de granulados de NaI-10-Sure ampliada 30 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 1 mm.

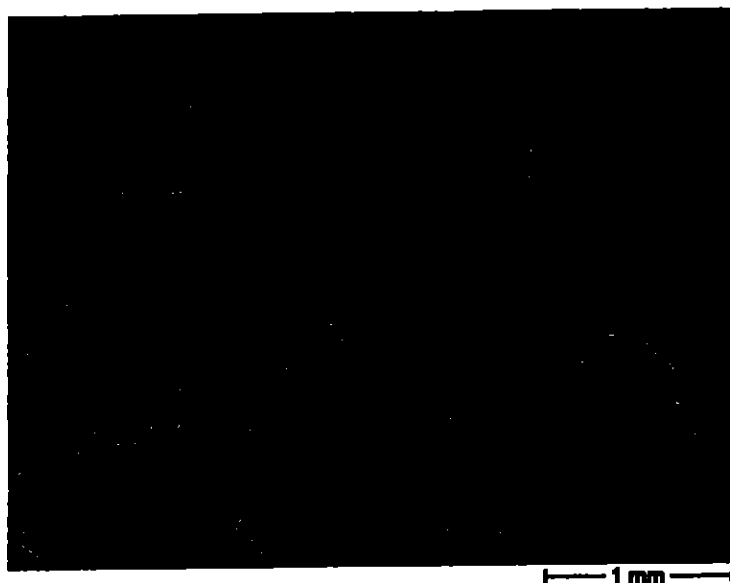


Figura 12B: Superficie de granulados de NaI-10-Sure ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 100 μm .



Figura 13A: Superficie de granulados de NaI-Extr ampliada 30 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 1 mm.

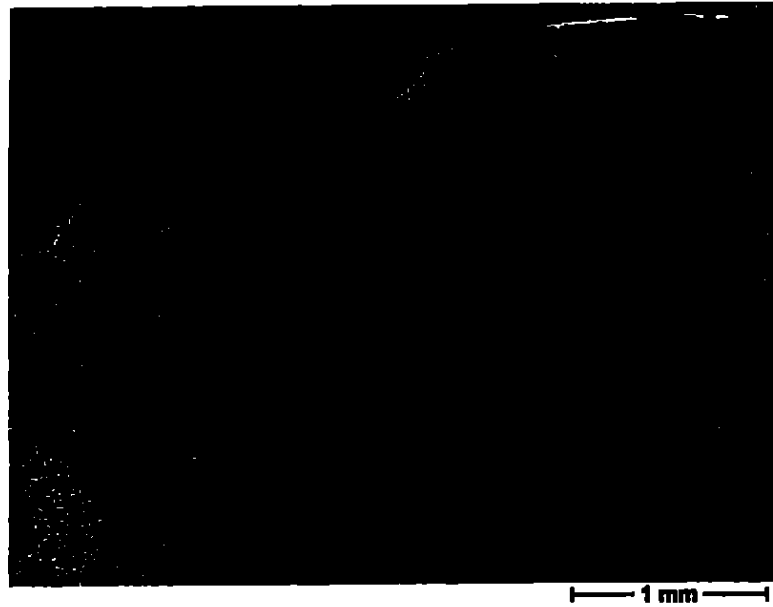
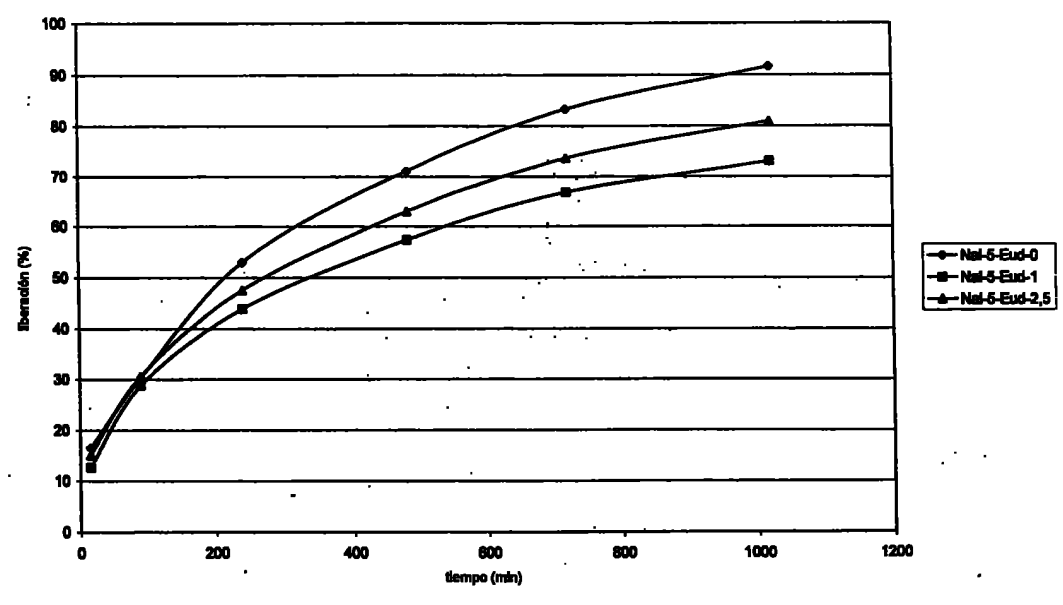


Figura 13B: Superficie de granulados de NaI-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.

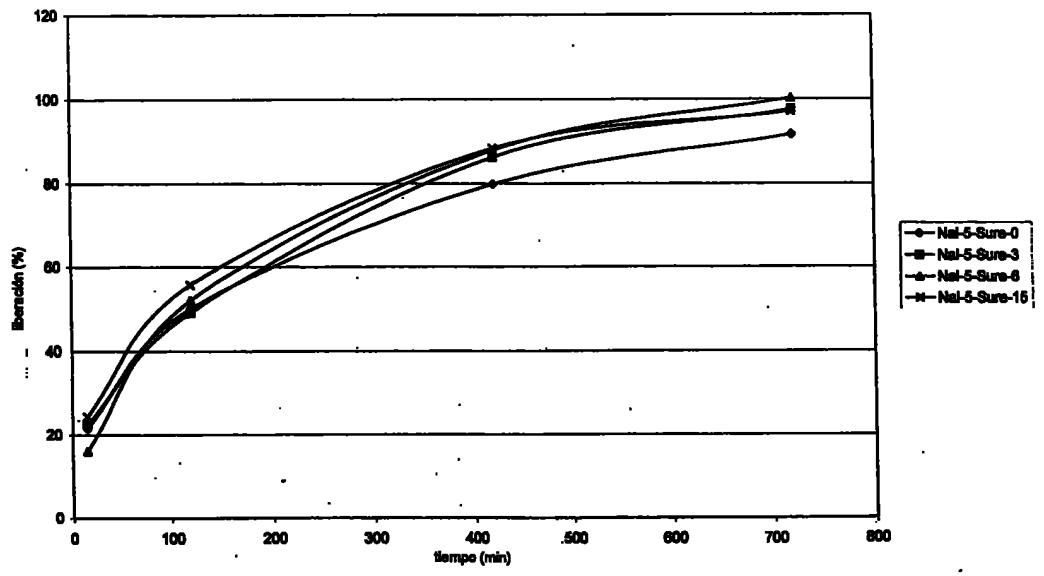


Figura 14A



18
for

Figure 14B



EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(21) No. SOLICITUD	(51) INT.CL: A61K 9/00
(22) FECHA DE PRESENTACION	(71) SOLICITANTE: EURO-CELTIQUE S.A.
(30) PRIORIDAD	
(31) No. DE SOLICITUD 102 16 131.8 - 102 16 067.2	(72) INVENTOR(ES): Blanca BROGMANN - Silke MUHLAU - Christof SPITZLEY
(32) FECHA DE PRESENTACION Abril 5, 2002	
(33) PAIS ALEMANIA	(74) APODERADO: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

(64) TITULO: MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS

(57) RESUMEN

1. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos farmacéuticamente activos en matriz de difusión.

caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características esenciales de liberación mediante etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchables de manera sostenida, invariable e independiente.

20. Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos activos en una matriz de liberación sostenida, caracterizada en que la matriz es una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, cuyas características de liberación son determinadas por cantidades de etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos

un alcohol graso como componentes de matriz y por extrusión o granulación de los materiales de la matriz junto con la cantidad de los compuestos activos para la formación de una matriz que contenga el compuesto activo.

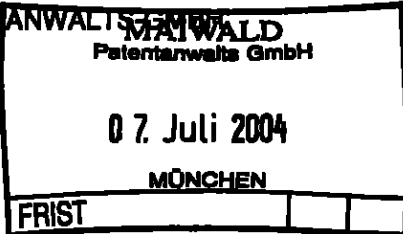
27. Un método para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado en que se utiliza granulación, preferiblemente granulación de integración y/o desintegración, particularmente preferiblemente, granulación de rocío

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:	
Malwald, Walter MAIWALD PATENTANWALTSGESELLSCHAFT Elisenhof Elisenstrasse 3 D-80335 München ALLEMAGNE	

Date of mailing (day/month/year)	06.07.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference E 7794/WM/	IMPORTANT NOTIFICATION
---	------------------------

International application No. PCT/EP 03/03541	International filing date (day/month/year) 04.04.2003	Priority date (day/month/year) 05.04.2002
--	--	--

Applicant EURO-CELTIQUE S.A.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Ruiz Fernandez, J Tel. +49 89 2399-7960	
---	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E 7794WM/		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA418)	
International application No. PCT/EP 03/03541	International filing date (day/month/year) 04.04.2003	Priority date (day/month/year) 05.04.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/18			
Applicant EURO-CELTIQUE S.A.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 6 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 26.08.2003		Date of completion of this report 06.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax +49 89 2369 - 4466		Authorized Officer Felder, C Telephone No. +49 89 2369-7662 	

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-40 received on 14.06.2004 with letter of 14.06.2004

Drawings, Sheets

1-19 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03541**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	11-15,25-40
	No: Claims	1-10,16-24
Inventive step (IS)	Yes: Claims	11-15,25,26,33-40
	No: Claims	1-10,16-24,27-32
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-40
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 699 436 (EURO CELTIQUE SA) 6 March 1996 (1996-03-06)

D2: EP-A-0 631 781 (EURO CELTIQUE SA) 4 January 1995 (1995-01-04)

The present invention discloses storage stable pharmaceutical dosage forms and methods of preparations thereof. Particularly, the invention relates to storage stable pharmaceutical dosage forms which comprise at least two pharmaceutically active agent in a (non-swelling) diffusion matrix wherein the matrix is determined with respect to its essential release characteristics by ethylcellulose or an ethylcellulose-based polymer and at least one fatty alcohol and wherein the active compounds are released from the matrix in a sustained, invariant and, where several compounds are present, independent manner.

1. Novelty

Document D2 (citations see ISR) discloses pharmaceutical dosage forms which comprises opioids and combinations of at least two opioids (e.g. one mu-agonist and one mu-antagonist (see page 3, line 20-line 23)) in a matrix, said matrix comprises Surelease®, a commercial product containing for example ethylcellulose and dibutyl sebacate (as also used in the present application). Another suitable controlled-release matrix comprise an alkylcellulose (especially ethyl cellulose), a aliphatic alcohol, such as lauryl- or myristyl alcohol and, optionally a polyalkylene glycol, such as PEG. In addition to the above mentioned ingredients, a controlled release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g. diluents, fillers, binders, glidants (e.g. dibutyl sebacate) etc. Naloxone, used in the present application is nowhere mentioned in D2. Therefore, present claims 1-10 and 16-24 seem to be not novel over the prior art D2. On the other hand, the subject-matter of claims 11-15 and 25-40 seems to be novel.

2. Inventive step

A person skilled in the art with the problem to develop a sustained release matrix dosage form of a combination of two opioids would start with document D2 since it is dealing with sustained release dosage forms of opioids and even with oxycodone in combination with a mu-antagonist. The methods for producing said storage stable pharmaceutical compositions, as claimed in claims 27-32 are

common knowledge to a person skilled in the art and would be part of a regular development procedure. Therefore, the subject matter of present claims 1-10, 16-24 and 27-32 seems to not involve an inventive step.

2. Industrial applicability

Present claims 1-40 are all industrial applicable.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

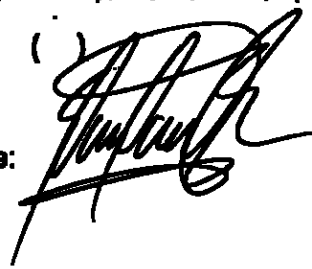
ESQUEMA DE TRAZADO

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04095278 00000000

Folios: 117

Fecha (AMB): 2004-09-24 14:55:25

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

119

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
Apoderado
EURO-CELTIQUE S.A.

Oficio N° **00333**

ASUNTO:

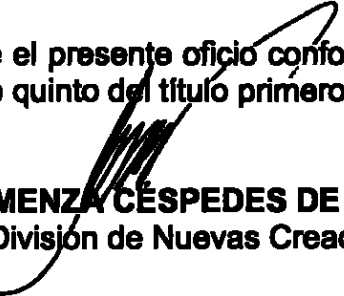
Radicación N°	04-05278
Solicitud internacional	PCT/EP03/03541
Fecha inicio fase nacional	2004-11-05
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT. 2020
202063