



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 641**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03015267 .2**
96 Fecha de presentación : **03.11.1995**
97 Número de publicación de la solicitud: **1348429**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2003**

54 Título: **Formulaciones opioides administrables oralmente obtenidas mediante extrusión por fusión.**

30 Prioridad: **04.11.1994 US 334209**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2010

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Oshlack, Benjamin;**
Chasin, Mark;
Huang, Hua-Pin y
Sackler, David

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 338 641 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones opioides administrables oralmente obtenidas mediante extrusión por fusión.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de la tecnología de extrusión por fusión en la producción de formulaciones farmacéuticas biodisponibles de matrices de liberación sostenida. Anteriormente, la extrusión por fusión se ha utilizado en la producción de formulaciones de liberación inmediata.

En la técnica farmacéutica se conoce la preparación de composiciones que proporcionan una liberación controlada de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones después de su administración oral a humanos y animales. Dichas composiciones de liberación lenta se utilizan para retrasar la absorción de un medicamento hasta que ha alcanzado ciertas partes del tracto alimentario. Dicha liberación sostenida de un medicamento en el tracto alimentario mantiene además una concentración deseada de dicho medicamento en la corriente sanguínea durante más tiempo que el que se produciría si se administrasen formas de dosificación de liberación rápida convencionales.

Se han sugerido diferentes métodos de preparación de formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada. Por ejemplo, se han propuesto técnicas de compresión directa, técnicas de granulación por vía húmeda, técnicas de encapsulación y similares para suministrar ingredientes farmacéuticamente activos al tracto alimentario durante periodos de tiempo prolongados.

Adicionalmente, en la técnica se conocen varios tipos de formulaciones de liberación sostenida, incluyendo especialmente pellets recubiertos, comprimidos recubiertos y cápsulas en los que la liberación lenta del medicamento activo se produce a través de la descomposición selectiva del recubrimiento de la preparación o a través de la formación de compuestos con una matriz especial para influir en la liberación de un fármaco. Algunas formulaciones de liberación sostenida proporcionan una liberación secuencial relacionada de una dosis individual de un compuesto activo en periodos predeterminados después de la administración.

El propósito de todas las preparaciones de liberación sostenida es proporcionar un periodo más largo de respuesta farmacológica después de la administración del fármaco y se experimenta normalmente después de la administración de las formas de dosificación de liberación rápida. Dichos periodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios terapéuticos inherentes que no se consiguen con preparaciones correspondientes de acción corta y liberación inmediata. Esto se cumple especialmente en el tratamiento de pacientes con cáncer u otros pacientes que necesitan un tratamiento para aliviar un dolor de moderado a severo, en los que los niveles en sangre de un medicamento analgésico opioide se debe mantener en un nivel terapéuticamente eficaz para proporcionar el alivio del dolor. A no ser que la terapia convencional de fármacos de acción rápida se administre cuidadosamente a intervalos frecuentes para mantener unos niveles en sangre eficaces del fármaco en estado de equilibrio, en el nivel en sangre del fármaco activo se producen picos y depresiones debido a la absorción rápida, la excreción sistémica del compuesto y a través de la inactivación metabólica, generando de este modo problemas especiales en el mantenimiento de la eficacia analgésica.

Las enseñanzas de la técnica anterior sobre la preparación y utilización de composiciones que proporcionan la liberación sostenida de un compuesto activo a partir de un vehículo se refieren básicamente a la liberación de la sustancia activa en el fluido fisiológico del tracto alimentario. No obstante, en general se reconoce que la mera presencia de una sustancia activa en los fluidos gastrointestinales no garantiza, por sí misma, la biodisponibilidad.

Para que sea absorbida, la sustancia farmacológica activa debe estar en solución. El tiempo requerido para una proporción determinada de una sustancia activa a partir de una forma de dosificación unitaria se determina como la proporción de la cantidad de sustancia farmacológica activa liberada a partir de una forma de dosificación unitaria durante una base de tiempos especificada mediante un método de prueba realizado en condiciones normalizadas. Los fluidos fisiológicos del tracto gastrointestinal son los medios para determinar el tiempo de disolución. El estado actual de la técnica reconoce muchos procedimientos de prueba satisfactorios para medir el tiempo de disolución para composiciones farmacéuticas, y estos procedimientos de prueba se describen en compendios oficiales en todo el mundo.

Aunque existen muchos factores diferentes que influyen en la disolución de una sustancia farmacológica desde su vehículo, el tiempo de disolución determinado para una sustancia farmacológicamente activa a partir de la composición específica es relativamente constante y reproducible. Entre los diferentes factores que afectan al tiempo de disolución se encuentran el área de la superficie de la sustancia farmacológica presentada al medio disolvente de la disolución, el pH de la disolución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente específico, y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente. De este modo, la concentración de la disolución de una sustancia farmacológica activa se modifica dinámicamente en su estado de equilibrio a medida que los componentes se eliminan del medio de la disolución debido a la absorción a través del lugar tisular. En condiciones fisiológicas, el nivel de saturación de los materiales disueltos se restablece a partir de la reserva de la forma de dosificación para mantener una concentración de la disolución relativamente uniforme y constante en el medio disolvente proporcionando una absorción en estado de equilibrio.

En el transporte a través de un lugar de absorción tisular del tracto gastrointestinal influyen las fuerzas de equilibrio osmótico de Donnan a ambos lados de la membrana ya que la dirección de la fuerza impulsora es la diferencia entre las concentraciones de la sustancia activa a cada lado de la membrana, es decir, la cantidad disuelta en los fluidos gastrointestinales y la cantidad presente en la sangre. Como los niveles de sangre están siendo modificados constantemente por la dilución, los cambios circulatorios, el almacenamiento en el tejido, la conversión metabólica y la excreción sistémica, el flujo de materiales activos se dirige desde el tracto gastrointestinal hacia la corriente sanguínea.

A pesar de los diversos factores que influyen tanto en la disolución como en la absorción de una sustancia farmacológica, se ha establecido una fuerte correlación entre el tiempo de disolución *in vitro* determinado para una forma de dosificación y la biodisponibilidad (*in vivo*). El tiempo de disolución y la biodisponibilidad determinados para una composición son dos de las características fundamentales más significativas a considerar cuando se evalúan composiciones de liberación sostenida.

También se han sugerido técnicas de granulación por fusión para proporcionar formulaciones de liberación controlada. En general, la granulación por fusión implica el procesado mecánico de un ingrediente activo en forma de partículas con uno o más aglutinantes adecuados y/o excipientes farmacéuticamente aceptables en un mezclador hasta que uno o más de los aglutinantes se funde y se adhiere a la superficie de las partículas, constituyendo finalmente gránulos.

La patente U.S. n° 4.957.681 (Klimesch *et al.*) da a conocer un proceso continuo para preparar mezclas farmacéuticas que tienen por lo menos dos componentes los cuales se dosifican continuamente. El proceso incluye la dosificación continua de los componentes individuales de la mezcla farmacéutica a una velocidad de por lo menos 50 g/h en balanzas de medición diferencial electrónica que tienen una precisión de medición de por lo menos $\pm 5\%$ en intervalos de tiempo menores de un minuto y que, adicionalmente, tienen transportadores de tornillo, obteniendo de este modo una mezcla que se dosifica de forma sustancialmente uniforme; y la conformación de la mezcla. El ejemplo 1 de la patente 681 es representativo del proceso. Las cantidades requeridas de un copolímero con un valor K de 30 y obtenido a partir de un 60% de N-vinilpirrolid-2-ona (NVP), alcohol estearílico y teofilina se dosifican a través de tres balanzas de medición en la tolva de una extrusora y se extruyen. Las temperaturas del cilindro extrusor que consistieron en seis ciclos estaban comprendidas entre 30 y 60°C y la matriz se calentó a 100°C. A continuación, la mezcla extruída resultante se prensa en comprimidos de la forma requerida. La patente 681 no da a conocer la preparación de formulaciones farmacéuticas opioides de liberación sostenida.

N. Follonier, *et al.*, Hot-Melt Extruded Pellets for the Sustained Release of Highly Dosed Freely Soluble Drugs, Proceed, Intern. Symp. Control. Reif. Bioact. Mater., 18 (1991) describe ciertas formulaciones de clorhidrato de diltiazem preparadas utilizando la extrusión por tornillo con fusión en caliente para obtener pellets de liberación sostenida para rellenar cápsulas de gelatina dura. Los polímeros utilizados fueron etilcelulosa, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo que contenía grupos amónicos cuaternarios, acetobutirato de celulosa, poli(cloruro de vinilo-co-acetato de vinilo) y un copolímero de etileno y acetato de vinilo. Para reducir la temperatura de extrusión se utilizaron algunos plastificantes.

El documento WO 93/07859 describe pellets cargados de fármacos producidos a través de una esferonización por fusión en la que el agente terapéuticamente activo se mezcla con varios excipientes y aglutinantes; la formulación se alimenta hacia una extrusora en la que se calienta y se extruye a una velocidad de entre aproximadamente 0,05 y 10 mm/s a aproximadamente entre 60 y 180°C. A continuación, la mezcla extruída se corta en trozos en un formador de pellets y subsiguientemente se alimenta a un esferonizador para obtener la formulación de pellets uniformes.

A pesar de los progresos mencionados y de las diversas técnicas para preparar formulaciones de liberación sostenida disponibles en la técnica farmacéutica, en dicha técnica existe una necesidad de una formulación opioide administrable oralmente la cual proporcionaría una duración prolongada del efecto y que además resulte fácil de preparar, por ejemplo, a través de técnicas de granulación por fusión.

Objetivos y Resumen de la invención

Por esta razón es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida adecuadas para la administración oral y métodos para preparar las mismas utilizando técnicas de extrusión de masas fundidas.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar métodos mejorados para producir masas extruídas farmacéuticas que contienen analgésicos opioides y materiales hidrófobos farmacéuticamente aceptables a través de técnicas de extrusión de masas fundidas.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de múltiples partículas extruída por fusión, de liberación sostenida, cuya esferonización no sea necesaria para obtener una forma de dosificación final.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar métodos de tratamiento para pacientes humanos que necesitan una terapia de analgésicos opioides utilizando formas de dosificación preparadas según los métodos dados a conocer en el presente documento.

ES 2 338 641 T3

Según los objetivos anteriores y otros que se pondrán de manifiesto a partir de la lectura posterior de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, la presente invención está relacionada en parte con el descubrimiento sorprendente de que se pueden preparar formulaciones orales de analgésicos opioides de liberación sostenida, a saber, una combinación antagonista mu, utilizando técnicas de extrusión de masas fundidas para proporcionar productos de dosis unitarias biodisponibles que proporcionan analgesia en un paciente durante entre, por ejemplo, 8 y 24 horas.

La invención se refiere también en parte a formas de dosificación oral nuevas, de liberación sostenida, extruídas por fusión, que comprenden un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable, un retardante seleccionado de entre ceras, alcoholes grasos y ácidos grasos, y un fármaco, a saber, una combinación antagonista mu.

Más particularmente, un aspecto de la presente invención se refiere a una masa extruída farmacéutica que incluye un analgésico opioide, a saber, una combinación antagonista mu, dispersado en una matriz. Preferentemente, la masa extruída tiene forma de hebra o espagueti y tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. La masa extruída se divide en dosis unitarias del analgésico opioide, a saber, una combinación antagonista mu, para administración oral a un paciente, y proporciona un efecto analgésico sostenido durante entre 8 y 24 horas o más.

Las matrices incluyen un material hidrófobo y un segundo material retardante (preferentemente un vehículo fundible hidrófobo) que actúa para ralentizar adicionalmente o controlar la liberación del agente terapéuticamente activo cuando la formulación se expone a soluciones acuosas *in vitro*, o se expone a jugos gástricos y/o fluidos intestinales.

Preferentemente, el material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en alquilcelulosas, copolímeros y polímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

El material retardante (vehículo fundible hidrófobo) se selecciona de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abejas y cera carnauba, ácido esteárico, y alcohol estearílico. Por supuesto esta lista no pretende ser exclusiva.

La masa extruída se puede cortar en múltiples partículas a través de unos medios cortadores cualesquiera conocidos en la técnica. Preferentemente, las múltiples partículas tienen una longitud de entre aproximadamente 0,1 y 5 mm de longitud. A continuación, las múltiples partículas se pueden dividir en dosis unitarias tales que cada dosis unitaria individual incluye una dosis de analgésico opioide, a saber, una combinación antagonista mu, suficiente para proporcionar analgesia a un mamífero, preferentemente un paciente humano.

A continuación, las dosis unitarias de múltiples partículas se pueden incorporar a una formulación sólida de dosificación farmacéutica, por ejemplo, a través de compresión o conformación en comprimidos, colocando una cantidad requerida dentro de una cápsula de gelatina, o dándole al producto extruído la forma de un supositorio.

Las mezclas extruídas farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mezclando el fármaco, a saber, una combinación antagonista mu, junto con todos los ingredientes de la matriz (material hidrófobo, aglutinante y todos los excipientes adicionales (opcionales)), alimentando la mezcla resultante a una extrusora calentada a la temperatura requerida necesaria para ablandar la mezcla suficientemente como para conseguir que la mezcla resulte extruible; estruyendo la masa viscosa, calentada, como una hebra de tipo espagueti; dejando que la mezcla extruída cuaje y se endurezca, y a continuación dividiendo la hebra en trozos deseados. Esto se puede conseguir, por ejemplo, cortando las hebras en pellets de 1,5 mm de diámetro y 1,5 mm de longitud. Preferentemente, la mezcla extruída tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida de dicho analgésico opioide, a saber, una combinación antagonista mu, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

Otro aspecto de la invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que incluyen la mezcla extruída preparada según se ha expuesto anteriormente en líneas generales. La mezcla extruída se corta en múltiples partículas utilizando unos medios cortadores cualesquiera conocidos en la técnica, por ejemplo, una cuchilla. A continuación, las múltiples partículas se dividen en dosis unitarias que contienen una cantidad eficaz de analgésico opioide, a saber, una combinación antagonista mu, para proporcionar analgesia o alivio del dolor en un paciente humano durante el intervalo de dosificación deseado. A continuación, la dosis unitaria de múltiples partículas se puede incorporar a comprimidos, por ejemplo a través de compresión directa, dándoles la forma de supositorios, o encapsulándolas a través de unos medios cualesquiera conocidos en la técnica.

Todavía en otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con formulaciones de liberación sostenida preparadas tal como se ha descrito anteriormente. Este método incluye la administración de una forma de dosificación que contiene la mezcla extruída novedosa a un paciente que necesita una terapia de analgésicos opioides. A efectos de la presente invención, se entiende que una dosis unitaria contiene una cantidad eficaz del agente terapéuticamente activo para producir alivio del dolor y/o analgesia en el paciente. Los expertos en la técnica reconocerán que la dosis de analgésico opioide administrada a un paciente variará debido a numerosos factores; por ejemplo, el(los) analgésico(s) opioide(s) específico(s) que se administre(n), el peso y la tolerancia del paciente, otros agentes terapéuticos que se administren de forma concomitante, etcétera.

Tal como se ha mencionado anteriormente, para que una forma de dosificación sea eficaz en su finalidad deseada, la forma de dosificación debe ser biodisponible. A efectos de la presente invención, el término “biodisponible” se define como la cantidad total de una sustancia farmacológica que es absorbida y está disponible para proporcionar el efecto terapéutico deseado después de la administración de una forma de dosificación unitaria. En general, la biodisponibilidad de una forma de dosificación dada se determina por comparación con un producto farmacológico de referencia conocido, tal como determinan y aceptan comúnmente las Agencias Reguladoras Gubernamentales, tales como la FDA de los Estados Unidos.

A efectos de la presente invención, el término “biodisponibilidad” se define como el nivel al que es absorbido el fármaco (por ejemplo, analgésico opioide) desde la forma de dosificación unitaria y al que está disponible en el lugar de acción del fármaco.

A efectos de la presente invención, las expresiones “liberación sostenida”, “duración prolongada”, y “liberación controlada” se definen como la liberación del fármaco (por ejemplo, analgésico opioide) a una velocidad tal que los niveles en sangre (es decir, plasmáticos) se mantienen dentro del intervalo terapéutico aunque por debajo de niveles tóxicos durante un periodo de tiempo mayor que 8 horas, más preferentemente durante entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas, o más.

A efectos de la presente invención, la expresión “dosis unitaria” se define como la cantidad total de múltiples partículas que se necesitan para administrar a un paciente una dosis deseada de agente terapéuticamente activo (por ejemplo, analgésico opioide).

Preferentemente, las mezclas extruídas de la presente invención permiten la liberación del opioide (o sales del mismo) durante un periodo de tiempo sostenido en un medio acuoso. A efectos de la presente invención, la expresión “medio acuoso” se define como cualquier medio que contiene agua, por ejemplo, agua, un medio de disolución farmacéuticamente aceptable, jugo gástrico y/o fluido intestinal y similares.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos son ilustrativos y no pretenden restringir el ámbito de la invención según queda delimitado por las reivindicaciones.

La Figura 1 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 1 y 2;

La Figura 2 es una gráfica que presenta las velocidades de disolución de los Ejemplos comparativos 3 a 6;

Las Figuras 3 y 4, respectivamente, son gráficas que presentan la dependencia de los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 3 y 6 con respecto al pH;

La Figura 5 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 7 y 8 con respecto al Ejemplo 6;

La Figura 6 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 9 y 10;

La Figura 7 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 11 y 12;

La Figura 8 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos comparativos 15 y 16;

La Figura 9 es una representación esquemática de un sistema para llevar a cabo la presente invención;

La Figura 10 es una gráfica que presenta los resultados de biodisponibilidad con alimentación/en ayuno para el Ejemplo comparativo 20;

La Figura 11 es una gráfica que presenta las concentraciones plasmáticas de morfina del Ejemplo comparativo 21 obtenidas a partir de la administración de las cápsulas del Ejemplo comparativo 6 con respecto al MS Contin[®];

La Figura 12 es una gráfica que presenta las concentraciones plasmáticas de oxicodona del Ejemplo comparativo 22 obtenidas a partir de la administración de las cápsulas de los Ejemplos comparativos 11 y 13 con respecto al OxyContin[®];

La Figura 13 es una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de oxicodona del Ejemplo comparativo 14;

La Figura 14 es una representación gráfica de las concentraciones de hidromorfona del Ejemplo comparativo 24 utilizando las cápsulas del Ejemplo comparativo 17 con respecto al Dilaudid[®];

La Figura 15 es una gráfica que presenta las concentraciones plasmáticas de hidromorfona del Ejemplo comparativo 24 utilizando cápsulas del Ejemplo comparativo 18 con respecto al Dilaudid[®];

ES 2 338 641 T3

La Figura 16 es una gráfica de las concentraciones plasmáticas de hidromorfona en estado de equilibrio del Ejemplo comparativo 25 utilizando las cápsulas del Ejemplo comparativo 17; y

La Figura 17 es una gráfica de las concentraciones plasmáticas de hidromorfona del Ejemplo comparativo 26 utilizando las cápsulas del Ejemplo comparativo 19.

Descripción detallada

En un aspecto de la invención, las formas de dosificación de liberación sostenida comprenden un analgésico opiode, a saber, una combinación antagonista mu, como agente terapéuticamente activo. En dichas formulaciones, el fármaco se incorpora a una hebra extruída por fusión la cual incluye un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable tal como una alquicelulosa o un polímero o copolímero acrílico. En ciertas realizaciones, es preferible añadir adicionalmente a la mezcla un plastificante para que el material hidrófobo reduzca la temperatura de extrusión. La elección del plastificante más adecuado se realiza sobre la base de su capacidad de reducir la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero. En realizaciones alternativas preferidas, en lugar de un plastificante se utiliza un vehículo fundible hidrófobo (el cual también puede actuar como aglutinante). Preferiblemente el vehículo fundible hidrófobo comunica una liberación más lenta del agente terapéuticamente activo desde la formulación extruída por fusión. Según se considere necesario se puede añadir cualquier excipiente farmacéutico adicional conocido por los expertos en la materia.

Otro aspecto de la invención se refiere a matrices extruídas por fusión mejoradas que comprenden un material hidrófobo y un aglutinante graso tal como se ha especificado anteriormente. Según esto, un agente terapéuticamente activo, a saber, una combinación antagonista mu, se combina con uno o más materiales hidrófobos adecuados y se extruye un vehículo fundible hidrófobo para formar una mezcla extruída. A continuación, la mezcla extruída se puede cortar en múltiples partículas las cuales subsiguientemente se incorporan a formas de dosificación de liberación sostenida.

Agentes terapéuticamente activos

Los agentes terapéuticamente activos que se usan según la presente invención son analgésicos opioides.

Los analgésicos opioides utilizados según la presente invención incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromorfamida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, o sales de los mismos en combinaciones mu-antagonistas. El analgésico opiode se puede presentar en forma de la base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma de un complejo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones preferidas, el analgésico opiode incluye morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, oximorfona o tramadol.

En una realización preferida la forma de dosificación oral, opiode, de liberación sostenida de la presente invención incluye hidromorfona en el ingrediente terapéuticamente activo en una cantidad de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. Como alternativa, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de hidromorfona o de la base de hidromorfona. En otras realizaciones preferidas en las que el analgésico opiode incluya otros componentes que no sean hidromorfona, la forma de dosificación contiene una cantidad adecuada para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Por ejemplo, cuando el analgésico opiode comprende morfina, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 800 mg de morfina, en peso (basándose en sulfato de morfina). Cuando el analgésico opiode comprende oxycodona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 400 mg de oxycodona. Cuando el analgésico opiode incluye tramadol, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la invención incluyen entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 800 mg de tramadol en peso, basándose en la sal de clorhidrato.

En general las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención alcanzan y mantienen niveles terapéuticos sustancialmente sin aumentos significativos en la intensidad y/o el grado de efectos secundarios concurrentes, tales como náusea, vómitos o somnolencia, los cuales se asocian frecuentemente a niveles altos de analgésicos opioides en sangre. También existen pruebas que sugieren que la utilización de las presentes formas de dosificación conduce a un riesgo reducido de adicción al fármaco.

En la presente invención, los analgésicos opioides orales se han formulado de manera que proporcionan una duración aumentada del analgésico. Sorprendentemente, estas formulaciones, en dosificaciones diarias comparables del fármaco convencional de liberación inmediata, se asocian a una menor incidencia en la severidad de reacciones nega-

ES 2 338 641 T3

tivas del fármaco y también se pueden administrar con una dosis diaria menor que la medicación oral convencional aunque manteniendo el control del dolor.

5 La forma de dosificación puede incluir además uno o más adicionales los cuales pueden actuar sinérgicamente o no con los analgésicos opioides de la presente invención. Entre los ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos adicionales se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, 10 oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y similares. Otros fármacos adicionales adecuados que se pueden incluir en las formas de dosificación de la presente invención incluyen acetaminofén, aspirina, analgésicos y antipiréticos derivados del salicilato o sales de los mismos, y otros analgésicos no opioides.

15 El agente terapéuticamente activo adicional (no opioide) se puede incluir en forma de liberación controlada o en forma de liberación inmediata. El fármaco adicional se puede incorporar en la matriz de liberación controlada junto con el opioide; se puede incorporar como una capa de liberación controlada o una capa de liberación inmediata separada; o se puede incorporar como polvo, granulación, etcétera, en una cápsula de gelatina con las mezclas extruídas de la presente invención.

20

Ingredientes de la matriz

25 Las mezclas extruídas de la presente invención incluyen por lo menos un material hidrófobo. Preferiblemente el material hidrófobo comunicará una liberación sostenida del analgésico opioide a la formulación final. Los materiales hidrófobos preferidos que se pueden utilizar según la presente invención incluyen alquilcelulosas tales como derivados de celulosas naturales o sintéticas (por ejemplo, etilcelulosa), polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, ceína, sustancias de tipo cera incluyendo aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. Esta lista no pretende ser exclusiva, y se puede usar, según la presente invención, cualquier 30 material hidrófobo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de comunicar una liberación sostenida del agente activo y que se funda (o se ablande al nivel necesario para ser extruído).

35 En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo aunque sin limitaciones copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamina, poli(metacrilato de metilo), anhídrido de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo se selecciona de entre materiales tales como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los 40 anteriores.

45 Preferiblemente, el material retardante, que se selecciona de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos, es un vehículo fundible hidrófobo el cual puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera insolubles en agua mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dichas una o más sustancias de tipo cera insolubles en agua. Para conseguir una liberación constante, las sustancias de tipo cera individuales en el material aglutinante deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en fluidos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación.

50 Sustancias útiles de tipo cera insolubles en agua pueden ser aquellas con una solubilidad en el agua que sea menor que aproximadamente 1:5.00 (peso/peso).

55 Preferiblemente, dichos materiales de vehículos fundibles hidrófobos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales retardantes útiles en la invención presentan un punto de fusión de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200°C, preferiblemente entre aproximadamente 45 y aproximadamente 90°C. Específicamente, el vehículo fundible hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol láurico, miristílico, estearílico, cetílico o preferiblemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo, aunque sin limitaciones, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono, di, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y polímeros hidrófobos e hidrófilos que tienen esqueletos estructurales de hidrocarburos. Entre las ceras adecuadas se 60 incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glycowax, cera de ricino y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100°C.

65 Entre los materiales de vehículos fundibles hidrófobos adecuados que se pueden utilizar según la presente invención se incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren hidrocarburos que presentan un punto de fusión de entre 25 y 90°C. De entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, en ciertas realizaciones se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La

ES 2 338 641 T3

forma de dosificación oral puede contener hasta un 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

Además de los anteriores ingredientes, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios granuladores, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada. Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpora múltiples partículas extruídas por fusión también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios granuladores, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta aproximadamente el 50% en peso de las partículas si se desea. En la publicación *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association (1986), incorporada a título de referencia al presente documento, se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosificación oral.

Para facilitar la preparación de una forma sólida de dosificación oral de liberación sostenida según esta invención, se proporciona, en otro aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de una forma sólida de dosificación oral de liberación sostenida según la presente invención que comprende la incorporación de analgésicos opioides en una matriz extruída por fusión de liberación sostenida. La incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, mezclando el analgésico opioide, junto con por lo menos un material hidrófobo y el material retardante adicional (vehículo fundible hidrófobo) para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para al menos ablandar la mezcla suficientemente para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye, por ejemplo, utilizando una extrusora de doble tornillo, para formar hebras. La mezcla extruída preferiblemente se enfría y se corta en múltiples partículas a través de unos medios cualesquiera conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y se cortan en múltiples partículas. A continuación, las múltiples partículas se dividen en dosis unitarias. La mezcla extruída tiene preferiblemente un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del analgésico opioide durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

Un proceso opcional para preparar las extrusiones fundidas, las múltiples partículas y las dosis unitarias de la presente invención incluye la dosificación directa, en una extrusora, de un retardante insoluble en agua, el analgésico opioide, y el aglutinante; el calentamiento de dicha mezcla homogénea, la extrusión de dicha mezcla homogénea para de este modo formar hebras; el enfriamiento de dichas hebras que contienen dicha mezcla homogénea; y el corte de dichas hebras en partículas con un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

El diámetro de la abertura u orificio de salida de la extrusora también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruídas. Además, no es necesario que la pieza de salida de la extrusora sea redonda; puede ser oblonga, rectangular, etcétera. Las hebras de salida se pueden reducir a partículas utilizando un cortador de hilo caliente, una guillotina, etcétera.

El sistema de múltiples partículas extruídas por fusión puede presentarse, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones “múltiples partículas extruídas por fusión” y “sistema(s) de múltiples partículas extruídas por fusión” y “partículas extruídas por fusión” se referirán a una pluralidad de unidades, preferiblemente dentro de un intervalo de tamaño y/o forma similares y que contienen el analgésico opioide y uno o más excipientes, incluyendo un retardante según se describe en el presente documento. En relación con esto, las múltiples partículas extruídas por fusión estarán en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mm de longitud y tendrán un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. Además, debe entenderse que las múltiples partículas extruídas por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños, tal como perlas, microesferas, pepitas, pellets, etcétera.

Una ventaja particular proporcionada por la invención es la preparación de formulaciones de múltiples partículas extruídas por fusión de liberación sostenida que no requieren un procesado adicional, por ejemplo, la mezcla extruída simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del analgésico opioide sin necesidad de una etapa de esferonización.

En una realización preferida, se preparan formas de dosificación oral de manera que incluyen una cantidad eficaz de múltiples partículas extruídas por fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, en una cápsula de gelatina se puede colocar una pluralidad de las múltiples partículas extruídas por fusión en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando sea ingerida y entre en contacto con el jugo gástrico.

En otra realización preferida, una cantidad adecuada de la mezcla extruída de múltiples partículas se prensa para obtener un comprimido oral utilizando un equipo convencional de formación de comprimidos que hace uso de técnicas estándares. En la publicación *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (editor, Arthur Osol), 1553-1593 (1980), incorporada a título de referencia al presente documento, también se describen técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y por moldeo), cápsulas (gelatina dura y blanda) y pildoras.

ES 2 338 641 T3

Todavía en otra realización preferida, la mezcla extruída se puede conformar en comprimidos tal como se expone en la patente U.S. n° 4.957.681 (Klimesch *et al.*), descrita con mayor detalle anteriormente e incorporada a la presente a título de referencia.

5 Todavía en una realización adicional, la mezcla extruída se puede conformar en supositorios que contengan una dosis unitaria del agente terapéuticamente activo. Esto se puede conseguir utilizando técnicas y equipos bien conocidos para aquellos expertos en la materia.

10 Opcionalmente, los sistemas o comprimidos de múltiples partículas extruídas por fusión, de liberación sostenida, se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende uno de los materiales hidrófobos descritos anteriormente. Preferiblemente dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento del peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo, entre otras cosas, de las propiedades físicas del compuesto analgésico opioide específico utilizado y de la velocidad de liberación deseada. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el polímero hidrófobo que comprende 15 el recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, tal como los descritos anteriormente en el presente documento. El disolvente que se utiliza para el material hidrófobo en el recubrimiento puede ser cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable, incluyendo agua, metanol, etanol, cloruro de metileno y mezclas de los mismos.

20 Las formas unitarias de dosificación de la presente invención pueden incluir además combinaciones de múltiples partículas extruídas por fusión que contengan uno o más de los agentes terapéuticamente activos dados a conocer anteriormente, antes de realizar la encapsulación. Además, las formas unitarias de dosificación también pueden incluir una cantidad de un agente terapéuticamente activo de liberación inmediata para obtener un efecto terapéutico inmediato. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie del comprimido obtenido por prensado el cual se ha preparado a partir de la mezcla extruída de múltiples partículas tal como se ha expuesto anteriormente.

30 Las formulaciones de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones extruídas por fusión de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, el polímero hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al polímero hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera. En ciertas realizaciones de la invención, las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención liberan preferiblemente el agente terapéuticamente activo a una velocidad que es independiente del pH, por ejemplo, entre un pH de 1,6 y 7,2. En otras realizaciones, las formulaciones se pueden diseñar de manera que proporcionen una liberación del agente terapéuticamente activo dependiente del pH.

40 En otras realizaciones de la invención, el material extruído por fusión se prepara sin la inclusión del analgésico opioide el cual se añade después a la masa extruída. Típicamente, dichas formulaciones presentarán el analgésico opioide mezclado junto con el material de matriz extruído, y, a continuación, se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una formulación de liberación lenta. Dichas formulaciones pueden resultar ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación sea sensible a temperaturas necesarias para 45 ablandar el material y el material retardante.

Formulaciones de analgésicos opioides

50 En ciertas realizaciones preferidas, la invención se refiere a formulaciones opioides orales de liberación sostenida las cuales son administrables con una frecuencia de una vez al día, y que se preparan a partir de las mezclas extruídas por fusión descritas en el presente documento. Dichas formas de dosificación proporcionarán una liberación *in vitro* (cuando se valora con el Método de las Paletas o el Cestillo USP a 100 rpm) en tampón acuoso de 900 ml (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente el 42,5% de opioide liberado después de una hora, entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 65% de opioide liberado después de 2 horas, entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 85% de opioide liberado después de 4 horas, entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 90% de opioide liberado después de 6 horas, entre aproximadamente el 35 y aproximadamente el 95% de opioide liberado después de 12 horas, entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 100% de opioide liberado después de 18 horas, y entre aproximadamente el 55 y aproximadamente el 100% de opioide liberado después de 24 horas, en peso. Dichas formulaciones pueden estar caracterizadas además por un nivel plasmático de pico entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas después de la administración oral, y preferiblemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas después de la administración. Dichas formulaciones están caracterizadas además por un W_{50} entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 horas.

65 En ciertas realizaciones preferidas, la forma de dosificación oral, opioide, de liberación sostenida de 24 horas proporciona una velocidad rápida de aumento inicial en la concentración plasmática del opioide después de la administración oral, de tal manera que el nivel plasmático de pico obtenido *in vivo* se produce entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas después de la administración oral, y/o la semivida de absorción está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8 horas después de la administración oral (en el estado de ayuno). Más preferiblemente en esta

realización la semivida de absorción está entre 1 y 6 horas y posiblemente entre 1 y 3 horas después de la administración oral (en el estado de ayuno). Dichas formulaciones proporcionan una disolución *in vitro* en las condiciones especificadas anteriormente, de entre aproximadamente el 12,5 y aproximadamente el 42,5% de opioide liberado después de una hora, de entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 65% de opioide liberado después de 2 horas, de entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 85% de opioide liberado después de 4 horas, y mayor que aproximadamente el 60% de opioide liberado después de 8 horas, en peso.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. No se deben considerar bajo ningún aspecto limitativos de las reivindicaciones.

Técnicas de extrusión por fusión

Los sistemas típicos de extrusión por fusión capaces de llevar a cabo la presente invención incluyen un motor accionador adecuado de la extrusora que tiene un control de velocidad variable y de par constante, controles de arranque-parada, y un amperímetro. Además, el sistema incluirá una consola de control de la temperatura que incluye sensores de temperatura, medios de enfriamiento e indicadores de temperatura a todo lo largo de la extrusora. Además, el sistema incluirá una extrusora tal como una extrusora de doble tornillo la cual consta de dos tornillos engranados con giro en oposición encerrados dentro de un cilindro o tambor que tiene una abertura o matriz en la salida del mismo. Los materiales de alimentación entran a través de una tolva de alimentación y se mueven a través del tambor por medio de los tornillos y son obligados a pasar a través de la matriz en hebras las cuales seguidamente se transportan por ejemplo por medio de una cinta movable continua para permitir su enfriamiento y son dirigidas hacia un formador de pellets u otro dispositivo adecuado para convertir las cuerdas extruídas en el sistema de múltiples partículas. El formador de pellets puede constar de rodillos, una cuchilla fija, un cortador giratorio y similares. Instrumentos y sistemas adecuados están disponibles a partir de distribuidores tales como C. W. Brabender Instruments, Inc de South Hackensack, New Jersey. Aquellos con conocimientos habituales en la técnica tendrán presentes otros aparatos adecuados.

Otro aspecto de la invención está relacionado con la preparación de múltiples partículas extruídas por fusión tal como se ha expuesto anteriormente de una manera que controla la cantidad de aire incluido en el producto extruído. Sorprendentemente, controlando la cantidad de aire incluido en la mezcla extruída, se ha descubierto que se puede modificar significativamente la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo a partir de, por ejemplo, la mezcla extruída de múltiples partículas. Sorprendentemente, en ciertas realizaciones, se ha descubierto que la dependencia del producto extruído con respecto al pH también se puede modificar.

De este modo, en otro aspecto de la invención, el producto extruído por fusión se prepara de una manera que sustancialmente excluye el aire durante la fase de extrusión del proceso. Por ejemplo, esto se puede conseguir utilizando una extrusora Leistritz que tenga un accesorio de formación de vacío. Sorprendentemente se ha descubierto que las múltiples partículas extruídas preparadas según la invención utilizando la extrusora Leistritz al vacío proporcionan un producto extruído por fusión con características físicas diferentes. En particular, la mezcla extruída es sustancialmente no porosa cuando se amplía utilizando, por ejemplo, un microscopio electrónico de barrido el cual proporciona una SEM (micrografía electrónica de barrido). En contra de la creencia convencional, se ha descubierto que dichas formulaciones sustancialmente no porosas proporcionan una liberación más rápida del agente terapéuticamente activo, con respecto a la misma formulación preparada sin vacío. Las SEM de las múltiples partículas preparadas utilizando una extrusora al vacío tienen un aspecto muy uniforme, y las múltiples partículas tienden a ser más robustas que aquellas múltiples partículas preparadas sin vacío. Se ha observado que al menos en ciertas formulaciones, la utilización de extrusión al vacío proporciona un producto de múltiples partículas extruído el cual es más dependiente del pH que su formulación equivalente preparada sin vacío.

Procedimiento general de fabricación de pellets

Para fabricar la mezcla extruída y las múltiples partículas para los Ejemplos 1 a 26 se utilizó la siguiente técnica:

Mezcla de la cantidad requerida de fármaco, material hidrófobo y aglutinante junto con todos los excipientes adicionales.

Carga de un alimentador de polvo con la cantidad adecuada de mezcla de fármaco/excipiente.

Fijación de las temperaturas de las zonas de calentamiento de la extrusora a la temperatura requerida, dependiendo de la formulación. Típicamente, la temperatura se debería fijar a aproximadamente 83°C. Se espera hasta que las zonas de calentamiento correspondientes alcanzan temperaturas estables. Fijación de la velocidad de giro del tornillo extrusor a 20 rpm. Arranque de la extrusora, el transportador y el formador de pellets. Después de que los excipientes se fundan y el fármaco se incorpore en la mezcla fundida, la masa viscosa resultante se extruye en forma de hebras de tipo espagueti. El diámetro de la abertura de la extrusora se puede ajustar para variar el grosor de la hebra resultante.

Fijación de la velocidad de la cinta transportadora a una velocidad adecuada (por ejemplo, de 3 a 100 pies/min). Se deja que la(s) hebra(s) semisólida(s) extruída(s) cuaje(n) y/o se endurezca(n) mientras se transporta(n) hacia

ES 2 338 641 T3

el formador de pellets en la cinta transportadora. Puede que sean necesarios dispositivos adicionales de enfriamiento para garantizar una cuajadura adecuada. (Si el material cuaja de forma suficientemente rápida, puede que la cinta transportadora no sea necesaria para enfriar la hebra).

5 Fijación de la cuchilla del rodillo a una velocidad adecuada (por ejemplo, entre 3 y 100 pies/min y entre 100 y 800 rpm). Corte de las hebras cuajadas al tamaño deseado (por ejemplo, entre 3 y 5 mm de diámetro, entre 0,3 y 5 mm de longitud). Recogida del producto en pellets.

Se rellena un peso deseado de pellets en cápsulas de gelatina dura para obtener una dosis adecuada del fármaco.

10 *Método de disolución*

Para obtener perfiles de disolución para las formas de dosificación de los Ejemplos 1 a 25 se utilizó el siguiente método de disolución:

15 (Paletas USP II a 100 rpm a 37°C)

Medios la 1ª hora en 700 ml de jugo gástrico simulado (SGF), pH 1,2 sin enzima a continuación, 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF), pH 7,5 sin enzima

20 *Utilización de procedimientos HPLC para el ensayo*

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. No se deben considerar bajo ningún aspecto limitativos de las reivindicaciones.

25 Ejemplos 1 y 2 comparativos

Formulaciones de clorfeniramina de liberación controlada

30 En estos ejemplos, se prepararon pellets de liberación controlada de maleato de clorfeniramina según el anterior procedimiento de fabricación utilizando, respectivamente, etilcelulosa y un polímero acrílico (Eudragit RSPO) como retardante. Las formulaciones se exponen en las Tablas 1 y 2 a continuación. La disolución de estas formulaciones se expone en la Figura 1. La velocidad de liberación del fármaco desde los pellets de etilcelulosa (preparados a 105°C) es significativamente más lenta que la de pellets de Eudragit RSPO (preparados a 85°C).

EJ. 1 TABLA 1	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Maleato de clorfeniramina	60
Etilcelulosa	84
Ácido esteárico	36
Total	180

EJ. 2 TABLA 2	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Maleato de clorfeniramina	60
Eudragit RSPO	84
Ácido esteárico	36
Total	180

ES 2 338 641 T3

Ejemplos 3 a 6 comparativos

Formulaciones de morfina de liberación controlada

5 Ej. 3 Los excipientes utilizados en el Ej. 2 se utilizaron para realizar pellets de liberación controlada de sulfato de morfina.

10

15

20

EJ. 3		TABLA 3	
Composición		Cant. (mg) por cápsula	
Sulfato de morfina		60	
Eudragit RSPO		42	
Ácido esteárico		18	
Total		120	

25

La velocidad de liberación del fármaco del Ejemplo 3 era menor que la esperada especialmente durante las últimas horas de la disolución.

30

Ej. 4 y 5 Los ejemplos 4 y 5 se prepararon según el Ejemplo 3 anterior. Para aumentar la velocidad de disolución del fármaco durante las últimas horas, en la formulación se incorporaron cantidades variables de Eudragit L-100. La velocidad de disolución del fármaco aumenta al aumentar la cantidad de Eudragit L-100 en la formulación. La formulación de las cápsulas de sulfato de morfina se expone en las tablas 4 a 6 a continuación:

35

40

45

EJ. 4		TABLA 4	
Composición		Cant. (mg) por cápsula	
Sulfato de morfina		60	
Eudragit RSPO		38,4	
Eudragit L-100		3,6	
Ácido esteárico		18	
Total		120	

50

55

60

65

EJ. 5		TABLA 5	
Composición		Cant. (mg) por cápsula	
Sulfato de morfina		60	
Eudragit RSPO		33,6	
Eudragit L-100		8,4	
Ácido esteárico		18	
Total		120	

ES 2 338 641 T3

Ej. 6. Se preparó una formulación de sulfato de morfina de liberación sostenida con los ingredientes ofrecidos en la Tabla 6 a continuación:

5

TABLA 6

10

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
Sulfato de morfina	60	50
Eudragit RSPO	36	30
Eudragit L-100	6	5
Ácido esteárico	18	15
Total	120	100

15

20

La formulación del Ejemplo 6 se preparó de la siguiente manera:

25 *Fabricación de pellets*

a. *Descripción del sistema extrusor* - La extrusora de doble tornillo consta de un par de tornillos con giro en oposición y un bloque de tambor equipado de zonas de calentamiento/enfriamiento. La mezcla extruída se entrega a un formador de pellets a través de una cinta transportadora y se corta en pellets del tamaño deseado.

30

b. *Procedimiento de fabricación* -

35

1. Mezcla del fármaco y de todos los excipientes en un mezclador adecuado.

2. Colocación de la mezcla en un alimentador de polvo.

3. Fijación de las temperaturas de las zonas de calentamiento de la extrusora a aproximadamente 83°C.

40

4. Fijación de la velocidad de giro del tornillo extrusor a 20 rpm.

5. Arranque del alimentador, el transportador y el formador de pellets.

45

6. Después de que los excipientes se fundan y el fármaco se incorpore en la mezcla fundida, la masa viscosa se extruye en forma de hebras de tipo espagueti.

7. La mezcla extruída cuaja y se endurece mientras se está suministrando al formador de pellets en la cinta transportadora.

50

8. La cuchilla del rodillo del formador de pellets corta las hebras en pellets de 1,5 mm de diámetro y 1,5 mm de longitud.

Encapsulación

55

Después de fabricar los pellets, 120 mg de pellets se encapsulan en cápsulas de gelatina dura de tamaño n° 2, dando como resultado cápsulas que contienen 60 mg de sulfato de morfina. A continuación, estas cápsulas se sometieron a prueba utilizando la siguiente metodología de disolución:

Se observó que las cápsulas del Ejemplo 6 presentaban los siguientes resultados de disolución:

60

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	16	33	52	72	84	95	102

65

ES 2 338 641 T3

Tal como se observa en la Figura 3, la velocidad de disolución del fármaco obtenida a partir del producto del Ej. 3 mostró una dependencia significativa con respecto al pH. La velocidad de liberación era menor en el SIF (fluido intestinal simulado) que en el SGF (jugo gástrico simulado).

5 En la Figura 4, se puede observar que debido a la adición de Eudragit L-100, la velocidad de disolución del fármaco obtenida a partir del Ej. 6 era menos dependiente con respecto al pH. La velocidad de liberación del fármaco era mayor en el SIF durante las últimas horas de disolución lo cual es deseable para una biodisponibilidad completa.

10 Ejemplos 7 y 8 comparativos

Tal como se demuestra en la Fig. 5, con la elección adecuada de los plastificantes, se puede reducir la velocidad de liberación del fármaco con respecto a la fórmula que contiene Eudragit L-100. Esto puede ser necesario para conseguir perfiles deseables de concentración plasmática del fármaco después de la administración oral de los pellets.

15

20

25

30

35

EJ. 7		TABLA 7	
Composición		Cant. (mg) por cápsula	
Sulfato de morfina		60	
Eudragit RSPO		33,6	
Eudragit L-100		8,4	
Ácido esteárico		9	
Ftalato de dietilo		9	
Total		120	

40

45

50

55

60

65

EJ. 8		TABLA 8	
Composición		Cant. (mg) por cápsula	
Sulfato de morfina		60	
Eudragit RSPO		33,6	
Eudragit L-100		8,4	
Ácido esteárico		9	
Citrato de tributilo		9	
Total		120	

ES 2 338 641 T3

Ejemplos 9 y 10 comparativos

Como formulación alternativa se utilizó una combinación diferente de polímero/cera. Tal como se observa en la Figura 6, la velocidad de disolución del fármaco desde etilcelulosa/ftalato de acetato de polivinilo era algo mayor.

5

EJ. 9 TABLA 9	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Sulfato de morfina	60
Etilcelulosa	38,4
Ftalato de acetato de polivinilo	3,6
Ácido esteárico	18
Total	120

10

15

20

25

EJ. 10 TABLA 10	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Sulfato de morfina	60
Etilcelulosa	348
Ftalato de acetato de polivinilo	72
Ácido esteárico	18
Total	120

30

35

40

Ejemplos 11 a 14 comparativos

Formulaciones de oxycodona de liberación controlada

La fórmula utilizada en el Ej. 6 se aplicó a clorhidrato de oxycodona. Debido al mayor poder de la oxycodona, se utilizaron solamente 20 mg de fármaco. Los 40 mg que faltan se sustituyeron con 40 mg de talco (Ej. 12). En el Ej. 11 no se utilizó ningún sustituto. Cuando se somete a prueba solamente en SGF o SIF, la utilización del Eudragit L provoca que la formulación resulte menos dependiente del pH. Los resultados se muestran en la Figura 7.

50

TABLA 11

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
HCL de oxycodona	20	25
Eudragit RSPO	36	45
Eudragit L-100	6	7,5
Ácido esteárico	18	22,5
Total	80	100

55

60

65

ES 2 338 641 T3

El procedimiento de fabricación de pellets y el método de disolución son los mismos que los descritos en el Ejemplo 6.

Se observó que las cápsulas anteriores presentaban los resultados de disolución expuestos en la Tabla 11a a continuación:

TABLA 11A

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	14	26	45	66	81	94	101

EJ. 12 TABLA 12	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Clorhidrato de oxycodona	20
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Ácido esteárico	18
Talco	40
Total	120

Ej. 13 Se produjeron cápsulas de HCl de oxycodona del tipo una vez al día con la siguiente fórmula utilizando la tecnología descrita en el Ejemplo 6. La formulación se expone en la Tabla 13 a continuación.

TABLA 13

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
HCl de oxycodona	20	25
Eudragit RSPO	39	48,75
Eudragit L-100	3	3,75
Ácido esteárico	18	22,5
Total	80	100

El procedimiento de fabricación de pellets es el mismo que el descrito en el Ejemplo 6. No obstante, se encapsularon 80 mg de pellets de manera que contenían 20 mg de HCL de oxycodona.

Las cápsulas anteriores se sometieron a prueba utilizando la siguiente metodología de disolución:

1. *Aparato* - USP tipo II (paletas), 100 rpm a 37°C.
2. *Medios* - Bien 900 ml de jugo gástrico simulado (SGF), pH 1,2 sin enzima, o bien 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF), pH 7,5 sin enzima.
3. *Método analítico* - Cromatografía líquida de alta resolución.

ES 2 338 641 T3

Los resultados de la disolución se exponen en la Tabla 13a a continuación:

TABLA 13a

5

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto (SGF)	13	20	29	41	51	62	71
% medio disuelto (SIF)	14	21	31	44	57	68	80

10

Ej. 14 Para preparar un comprimido de liberación controlada de HCl de oxycodona que se disolviera preferentemente en un pH menor, se utilizó la siguiente fórmula:

15

TABLA 14

20

Ingredientes	Cant(mg)/comprimido	Porcentaje en la fórmula
HCl de oxycodona	40	30,8
Eudragit RS30D (sólido)	14	10,8
Lactosa secada por atomización	35,25	27,1
PVP	5	3,9
Triacetina	2	1,5
Alcohol estearílico	25	19,2
Talco	2,5	1,9
Estearato de magnesio	1,25	0,9
Recubrimiento pelicular	5	3,9
Total	130	100

40

Fabricación total

45

1. Mezcla del Eudragit RS30D (suspensión) y Triacetina durante 5 minutos.
2. Colocación de la lactosa secada por atomización, el HCl de oxycodona, el PVP, en un secador de lecho fluido.
3. Pulverización de la suspensión sobre los polvos bajo fluidización.
4. Paso de la granulación a través de un Cornil para reducir grumos.
5. Fusión del alcohol estearílico a 70°C.
6. Incorporación del alcohol estearílico fundido en la granulación seca en un Mezclador Collete.
7. Transferencia de la granulación encerada a una bandeja de enfriamiento y la granulación se deja cuajar.
8. Paso de la granulación a través de un Cornil.
9. Mezcla de la granulación encerada con talco y estearato de magnesio en un Mezclador Collete.
10. Compresión de la granulación lubricada en comprimidos utilizando una prensa giratoria de comprimidos.
11. Recubrimiento pelicular de los comprimidos.

65

A continuación, estos comprimidos se sometieron a prueba utilizando la siguiente metodología de disolución descrita en el Ejemplo 13.

ES 2 338 641 T3

Se observó que los comprimidos anteriores presentaban los siguientes resultados de disolución:

TABLA 14a

Tiempo (h)	1	2	4	8	12
% medio disuelto SGF	39	53	70	90	99
% medio disuelto SIF	35	48	65	83	93

Ejemplos 15 a 19 comparativos

15 Formulaciones de hidromorfona de liberación controlada

Ej. 15 y 16 La fórmula utilizada en el Ej. 6 se aplicó a clorhidrato de hidromorfona. Debido al mayor poder de la hidromorfona, se utilizaron solamente 8 mg de fármaco. Los 52 mg que faltan se sustituyeron con 52 mg de talco (Ej. 16) ó 52 mg de excipientes (Ej. 15). Los resultados se muestran en la Figura 8.

EJ. 15 TABLA 15	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Clorhidrato de hidromorfona	8
Eudragit RSPO	67,2
Eudragit L-100	11,2
Ácido esteárico	33,6
Total	120

EJ. 16 TABLA 16	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Clorhidrato de hidromorfona	8
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Ácido esteárico	18
Talco	52
Total	120

Ej. 17 Se produjeron cápsulas de HCl de hidromorfona del tipo una vez al día con la fórmula expuesta en la Tabla 17 a continuación, utilizando la tecnología descrita en el Ejemplo 6.

TABLA 17

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
HCl de hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	53	66,25
Alcohol estearílico	19	23,75
Total	80	100

ES 2 338 641 T3

El procedimiento de fabricación de pellets es el mismo que el descrito en el Ejemplo 6. No obstante, se prepararon pellets de 1,0 mm de diámetro y 1,0 mm de longitud. Cada cápsula incluye 80 mg de pellets y contiene 8 mg de HCl de hidromorfona.

5 Las cápsulas anteriores se sometieron a prueba utilizando la metodología de disolución descrita en el Ejemplo 6.

Se observó que las cápsulas anteriores presentaban los resultados de disolución expuestos en la Tabla 17a a continuación:

10

TABLA 17a

15

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	17	28	32	45	56	69	82

Ej. 18 Se produjeron cápsulas de HCl de hidromorfona del tipo una vez al día con la fórmula expuesta en la Tabla 18 a continuación, como segundo ejemplo de la tecnología descrita en el Ejemplo 6.

20

TABLA 18

25

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
HCl de hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	48	60
Alcohol estearílico	24	30
Total	80	100

30

35 El procedimiento de fabricación de pellets y el método de disolución son los mismos que los descritos en el Ejemplo 6.

Se observó que las cápsulas anteriores presentaban los resultados de disolución expuestos en la Tabla 18a a continuación:

40

TABLA 18a

45

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	23	29	40	56	69	84	96

Ej. 19 Se produjeron cápsulas de HCl de hidromorfona del tipo una vez al día con la siguiente fórmula según el método descrito en el Ejemplo 6.

50

TABLA 19

55

Ingredientes	Cant(mg)/cápsula	Porcentaje en la fórmula
HCl de hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	41,5	51,9
Eudragit L-100	8,5	10,6
Ácido esteárico	22	27,5
Total	80	100

60

65

ES 2 338 641 T3

El procedimiento de fabricación de los pellets y el método de disolución son los mismos que los descritos en el Ejemplo 6.

Se observó que las cápsulas anteriores presentaban los siguientes resultados de disolución:

TABLA 19a

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	4	14	36	52	64	75	84

Ejemplo 20 comparativo

En este ejemplo, se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad. A catorce individuos se les dieron las formulaciones de sulfato de morfina del Ejemplo 3. Los resultados se proporcionan a continuación en la Tabla 20, en la Figura 10.

TABLA 20

Grupo	AUC	Cmax	Tmax
Ejemplo 3 en ayunas	230	15,7	2,1
Ejemplo 3 alimentados	213	14,0	3,2

A partir de los datos anteriores, se puede observar que la formulación es un candidato ideal para un producto de liberación prolongada o del tipo una vez al día sin ningún efecto por la alimentación.

Ejemplo 21 comparativo

Biodisponibilidad de cápsulas de 60 mg de múltiples partículas de extrusión por fusión de sulfato de morfina.

En 12 voluntarios varones normales se realizó un estudio de la biodisponibilidad de cápsulas de morfina del Ejemplo 6. Se administraron cápsulas de 60 mg de dosis por unidad bien con o bien sin alimentación en un estudio cruzado de dos vías, de dosis única. Se tomaron periódicamente muestras de sangre y las mismas se sometieron a ensayo en relación con las concentraciones de morfina utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS). A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos y los mismos se indican en la Tabla 21 a continuación.

TABLA 21

Tratamiento	AUC, n. h/ml	Cmax, n/ml	Tmax, h
En ayunas	228	15,7	2,1
Alimentados	210	14,0	3,2

Cuando se compara con los niveles en sangre típicos del MS Contin®, unos comprimidos de 30 mg de sulfato de morfina comercializados, del tipo dos veces al día, de dosis única, en el estado de ayunas, se puede observar que las cápsulas del Ejemplo 6 son adecuadas para la administración de una vez al día. A las 24 horas los niveles en sangre están claramente por encima del MS-Contin y dentro del intervalo terapéutico (Figura 11).

Ejemplo 22 comparativo

Biodisponibilidad de cápsulas de 20 mg de OXY-MEM

En 10 voluntarios varones normales se realizó un estudio de la biodisponibilidad de cápsulas de oxicodona de los ejemplos 11 y 13. Las cápsulas del ejemplo 13 se administraron o bien con o bien sin alimentación. Las cápsulas del ejemplo 11 se administraron sin alimentación. El estudio se realizó en un diseño cruzado de cuatro vías, de dosis única. Se tomaron periódicamente muestras de sangre y las mismas se sometieron a ensayo en relación con las concentraciones de oxicodona utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS).

ES 2 338 641 T3

A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos tal como se expone en la Tabla 22 a continuación:

TABLA 22

Tratamiento	AUC, n. h/ml	Cmax, n/ml	Tmax, h
Ejemplo 13, en ayunas	207	9,7	5,3
Ejemplo 13, alimentados	261	14,8	6,4
Ejemplo 11, en ayunas	244	12,9	6,0
Oxycontin, en ayunas	249	20,8	3,2

A partir de los datos anteriores, se puede concluir que ambos Ejemplos 11 y 13, aunque particularmente el Ejemplo 13, son adecuados para la administración del tipo una vez al día. Esto se muestra gráficamente en la Figura 12.

Ejemplo 23 comparativo

Biodisponibilidad de comprimidos del Ejemplo 14

En 25 voluntarios normales se realizó un estudio de la biodisponibilidad de comprimidos de liberación controlada de oxicodona del ejemplo 14. Estos comprimidos se administraron o bien con o bien sin alimentación. El estudio se realizó en un diseño cruzado aleatorizado, de dosis única. Se tomaron periódicamente muestras de sangre y las mismas se sometieron a ensayo en relación con las concentraciones de oxicodona utilizando cromatografía de gases con detección de masas (GC/MS). En la Figura 13 se muestran las curvas de la concentración plasmática de oxicodona con respecto al tiempo.

A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos.

TABLA 23

Tratamiento	AUC, ng. h/ml	Cmax, ng/ml	Tmax, h
Ejemplo 14, en ayunas	422	39,3	3,1
Ejemplo 14, alimentados	416	35,3	4,8

Sorprendentemente, se observó que la preparación de HCl de oxicodona de liberación controlada, la cual se disolvió preferentemente en un pH bajo, no presenta ningún efecto sustancial por la alimentación. A partir de los datos de Cmax, se puede observar que no existe ningún cambio significativo en los niveles de oxicodona en sangre cuando el fármaco se tomó con alimentos en comparación con su toma sin alimentos ($35,3/39,3=0,90$). A partir de los datos de AUC (área bajo la curva), parece que la cantidad de fármaco absorbido con o sin alimentos es similar ($416/422=0,986$).

Ejemplo 24 comparativo

Biodisponibilidad de las cápsulas de 8 mg de HH-MEM

En 12 voluntarios varones normales se realizó un estudio de la biodisponibilidad de cápsulas de hidromorfona de los Ejemplos 17 y 18 utilizando un estudio cruzado de cinco vías, de dosis única. Los individuos recibieron o bien 8 mg de comprimido de Dilaudid (liberación inmediata) o bien 8 mg de cápsulas de HH-MEM. Los comprimidos de Dilaudid se administraron después de un ayuno nocturno. Las cápsulas de MEM se administraron con o sin alimentación. Se tomaron muestras de sangre periódicamente y las mismas se sometieron a ensayo en relación con las concentraciones de hidromorfona utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS). A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos.

ES 2 338 641 T3

TABLA 24

Tratamiento	AUC, n. h/ml	Cmax, n/ml	Tmax, h
Ejemplo 17, en ayunas	19,23	0,76	3,9
Ejemplo 17, alimentados	21,47	0,93	1,9
Ejemplo 18, en ayunas	19,00	0,72	6,8
Ejemplo 18, alimentados	20,10	0,75	2,4
Dilaudid, en ayunas	14,55	3,69	0,7

A partir de los datos anteriores, ambas formulaciones 17 y 18 serían adecuadas para la administración de una vez al día sin presentar ninguna de ellas ningún efecto por la alimentación, y de hecho el Ejemplo 17 parece ideal. Los datos del Ejemplo 17 se muestran gráficamente en la Figura 14 y los datos del Ejemplo 18 se muestran gráficamente en la Figura 15.

Ejemplo 25 comparativo

Biodisponibilidad en estado de equilibrio de las cápsulas de 8 mg de HH-MEM.

Para determinar los niveles plasmáticos en estado de equilibrio y el efecto de la alimentación en la hidromorfona, en 12 voluntarios varones normales se realizó un estudio cruzado de dos vías, de dosis única. Los individuos recibieron o bien 4 mg de Dilaudid (liberación inmediata) cada 6 horas o bien 16 mg de las cápsulas según el Ejemplo 17 cada 24 horas. Se tomaron muestras de sangre venosa en instantes de tiempo predeterminados. Las concentraciones plasmáticas de hidromorfona se cuantificaron utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS).

A partir de los datos del día 4, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos y los mismos se exponen en la Tabla 25 a continuación.

TABLA 25

Tratamiento	AUC, n. h/ml	Cmax, n/ml	Cmin, n/ml	Tmax, h
Ejemplo 16	36,08	2,15	1,49	5,8
Dilaudid	33,53	3,44	0,94	1,6

Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 16. A partir de estos datos se puede observar que el Ejemplo 17 es un producto ideal para la administración de una vez al día para la administración o bien de dosis única o bien de dosis múltiples.

Ejemplo 26 comparativo

Biodisponibilidad de cápsulas de 8 mg de HH-MEM

Para determinar la biodisponibilidad y el efecto de la alimentación en las cápsulas MEM de hidromorfona, en 12 voluntarios varones normales se realizó un estudio cruzado de tres vías, de dosis única. Los individuos recibieron o bien 8 mg de comprimido de Dilaudid (liberación inmediata) o bien 8 mg de HH-MEM (Ejemplo 19). Los comprimidos de Dilaudid se administraron después de un ayuno nocturno. Las cápsulas de MEM se administraron o bien con o bien sin alimentación. Se tomaron muestras de sangre venosa en instantes de tiempo predeterminados. Las concentraciones plasmáticas de hidromorfona se cuantificaron utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS).

ES 2 338 641 T3

A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos y los mismos se exponen en la Tabla 26 a continuación.

TABLA 26

Tratamiento	AUC, n. h/ml	Cmax, n/ml	Tmax, h
Ejemplo 18, en ayunas	15,83	0,52	5,6
Ejemplo 18, alimentados	16,55	0,65	4,1
Dilaudid, en ayunas	16,54	3,15	0,8

A partir de los datos anteriores se puede concluir que se puede producir un producto de hidromorfona del tipo una vez al día utilizando otros ingredientes que no sean los utilizados para los Ejemplos 17 y 18. Estos datos se muestran gráficamente en la Figura 17.

Ejemplo 27 comparativo

Comprimido SR de 200 mg de HCl de tramadol

Se utiliza la siguiente fórmula para preparar la granulación y el comprimido mediante extrusión por fusión.

TABLA 27

Ingredientes	Cant(mg)/comprimido	Porcentaje en la fórmula
HCl de tramadol	200	53,4
Eudragit RSPO	74	198
Citrato de tributilo	14,8	40
Alcohol estearílico	74	198
Talco	7,4	20
Estearato de magnesio	38	10
Total	374	100

Fabricación de la granulación

- a. *Descripción del sistema extrusor* - La extrusora de doble tornillo consta de un par de tornillos con giro en oposición y un bloque de tambor equipado de zonas de calentamiento/enfriamiento. La mezcla extruída en hebras se cuaja en una cinta transportadora y se corta en pellets del tamaño deseado,
- b. *Procedimiento de fabricación* -
 1. Mezcla del fármaco y de todos los excipientes en un mezclador adecuado.
 2. Colocación de la mezcla en un alimentador de polvo.
 3. Fijación de las temperaturas de las zonas de calentamiento de la extrusora a aproximadamente 65°C.
 4. Fijación de la velocidad de giro del tornillo extrusor a 40 rpm.
 5. Arranque del alimentador y del transportador.
 6. Después de que los excipientes se fundan y el fármaco se incorpore en la mezcla fundida, la masa viscosa se extruye en forma de hebras de tipo espagueti.
 7. La mezcla extruída cuaja y se endurece mientras está siendo transportada en una cinta transportadora.
 8. La mezcla extruída en hebras se cortó en pellets de 2 mm de diámetro y entre 2 y 8 cm de longitud.

ES 2 338 641 T3

Formación de comprimidos

Los pellets se molieron en gránulos a través de un tamiz adecuado. La granulación se mezcló con talco y estearato de magnesio. A continuación, la mezcla se prensó en comprimidos en forma de cápsula.

Método de disolución

1. Aparato - USP Tipo II (paletas), 100 rpm a 37°C.
2. El comprimido se colocó en una brida con plomada para comprimidos y se sumergió en cada recipiente.
3. Medios - 900 ml de tampón de fosfato de pH 6,5.
4. Método analítico - Cromatografía líquida de alta resolución.

Se observó que los comprimidos anteriores presentaban los siguientes resultados de disolución:

TABLA 27a

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24
% medio disuelto	24	33	45	61	71	82	88

Ejemplo 28 comparativo

Comprimido SR de 200 mg de HCl de tramadol

Se utiliza la siguiente fórmula para preparar la granulación y el comprimido mediante extrusión por fusión con un perfil de disolución más lento que el ejemplo 27.

TABLA 28

Ingredientes	Cant(mg)/comprimido	Porcentaje en la fórmula
HCl de tramadol	200	44,1
Etilcelulosa	110	24,3
Citrato de tributilo	22	4,9
Alcohol estearílico	110	24,3
Talco	7,4	1,6
Estearato de magnesio	3,8	0,8
Total	453,2	100

El procedimiento de fabricación y el método de disolución son los mismos que los descritos en el ejemplo 27. Los medios de disolución adicionales utilizados incluyen jugo gástrico simulado (SGF) de pH 1,2 sin enzima, fluido intestinal simulado (SIF) de pH 7,5 sin enzima, y tampón de fosfato de pH 4.

Se observó que los comprimidos anteriores presentaban los siguientes resultados de disolución:

TABLA 28a

Tiempo (h)	1	2	4	8	12	18	24	
% medio disuelto	SGF	18	26	35	49	59	70	80
	pH4	17	25	34	49	60	73	83
	pH6,5	17	23	33	46	57	70	81
	SIF	17	23	32	45	56	68	78

ES 2 338 641 T3

Los resultados muestran que los perfiles de disolución de los comprimidos de SR de tramadol en medios de diferentes valores de pH son similares. Sobre la base de nuestra experiencia con fórmulas similares de otros opiáceos, una fórmula que muestre claramente un perfil de disolución independiente del pH proporcionaría un perfil consistente de liberación del fármaco *in vivo* sin ningún efecto por la alimentación.

5

Los ejemplos proporcionados anteriormente no pretenden ser exclusivos. Para aquellos expertos en la materia resultarán evidentes muchas otras variaciones de la presente invención, y se contempla que las mismas quedan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación oral, analgésica, de liberación sostenida, que comprende una masa extruída en fusión, farmacéutica, que incluye un analgésico opioide en forma de una combinación antagonista mu dispersada en una matriz, en la que la matriz comprende por lo menos un material hidrófobo, y un segundo retardante seleccionado de entre ceras, alcoholes grasos, ácidos grasos y mezclas de los mismos.
- 10 2. Forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la masa extruída tiene la forma de múltiples partículas.
- 10 3. Forma de dosificación de la reivindicación 2, en la que las múltiples partículas se obtienen cortando una hebra de masa extruída con un diámetro de entre 0,1 y 5 mm.
- 15 4. Forma de dosificación de la reivindicación 2 ó 3, en la que las múltiples partículas tienen una longitud en un intervalo de entre 0,1 y 12 mm y presentan un diámetro de entre 0,1 y 5 mm.
- 20 5. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el por lo menos un material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácidos acrílico y metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.
- 20 6. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el por lo menos un material hidrófobo es etilcelulosa.
- 25 7. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la matriz comprende otros materiales seleccionados del grupo de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios granuladores, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.
- 30 8. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la forma de dosificación comprende la masa extruída en forma de múltiples partículas que están recubiertas con un recubrimiento de liberación sostenida.
- 35 9. Forma de dosificación de la reivindicación 8, en la que el recubrimiento comprende un material hidrófobo.
- 35 10. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la forma de dosificación es una cápsula.
- 40 11. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que proporciona un efecto analgésico durante por lo menos 8 horas después de su administración a un paciente humano.
- 40 12. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que proporciona un efecto analgésico durante por lo menos 12 horas después de su administración a un paciente humano.
- 45 13. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que proporciona un efecto analgésico durante aproximadamente 24 horas después de su administración a un paciente humano.

45

50

55

60

65

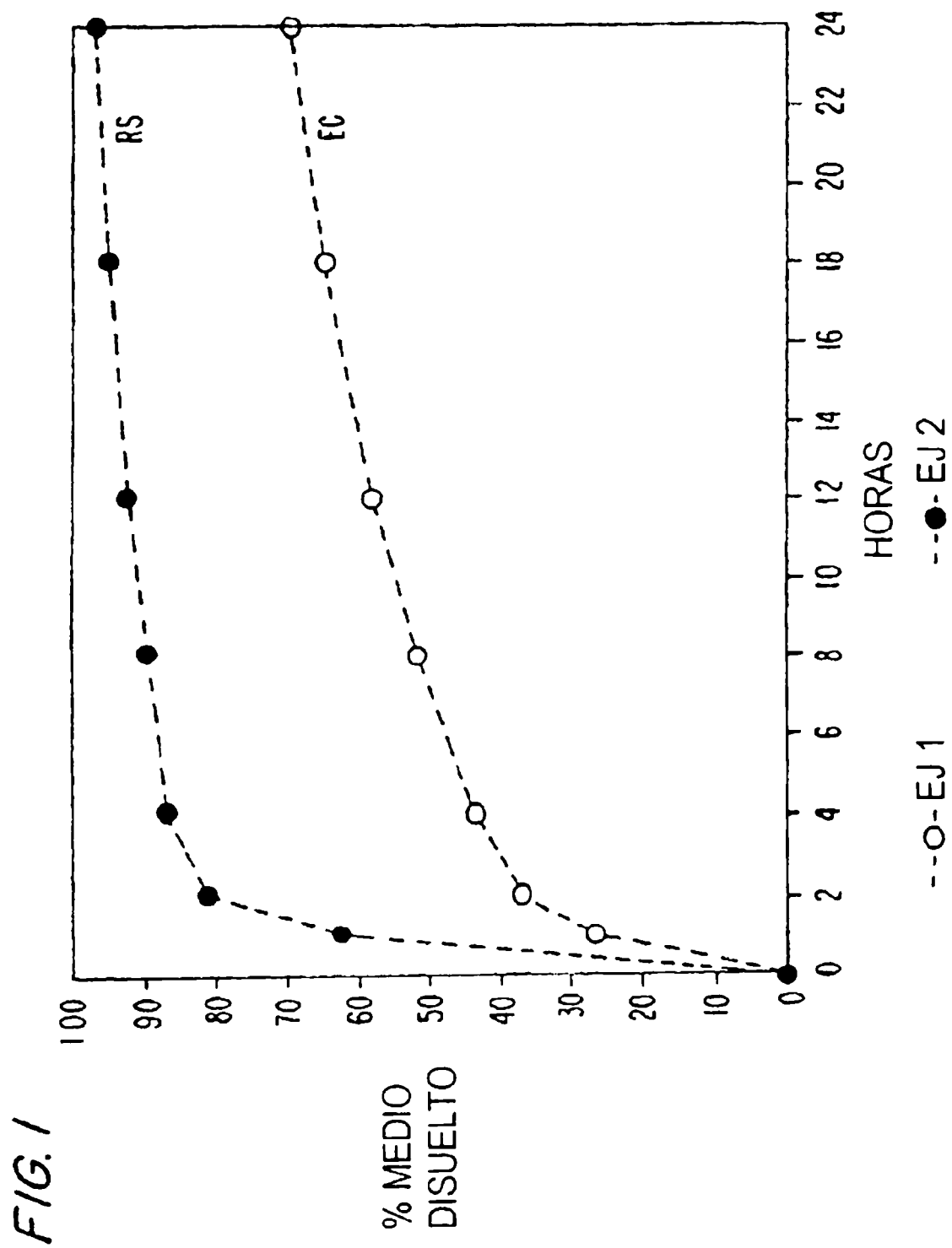
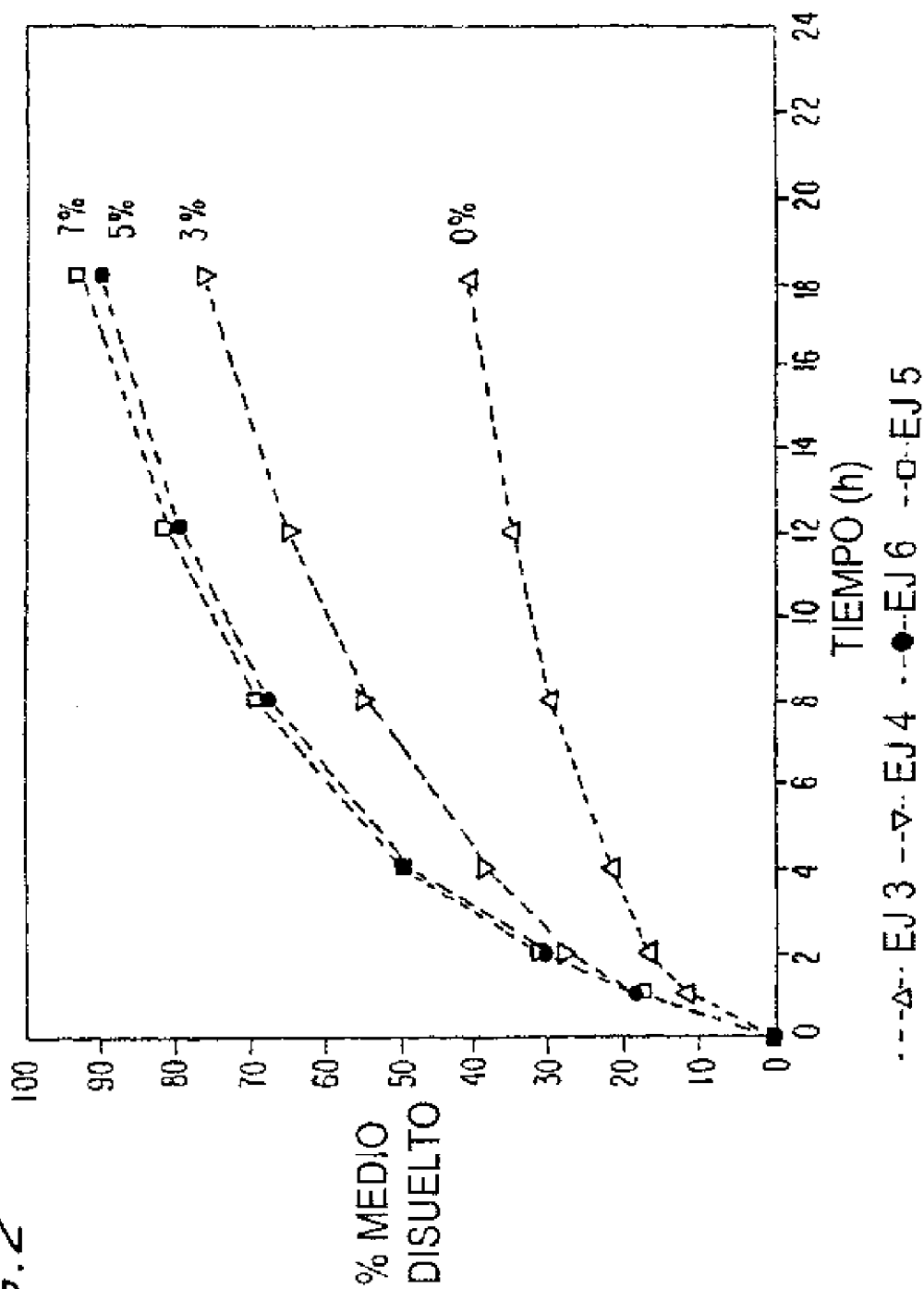


FIG. 2



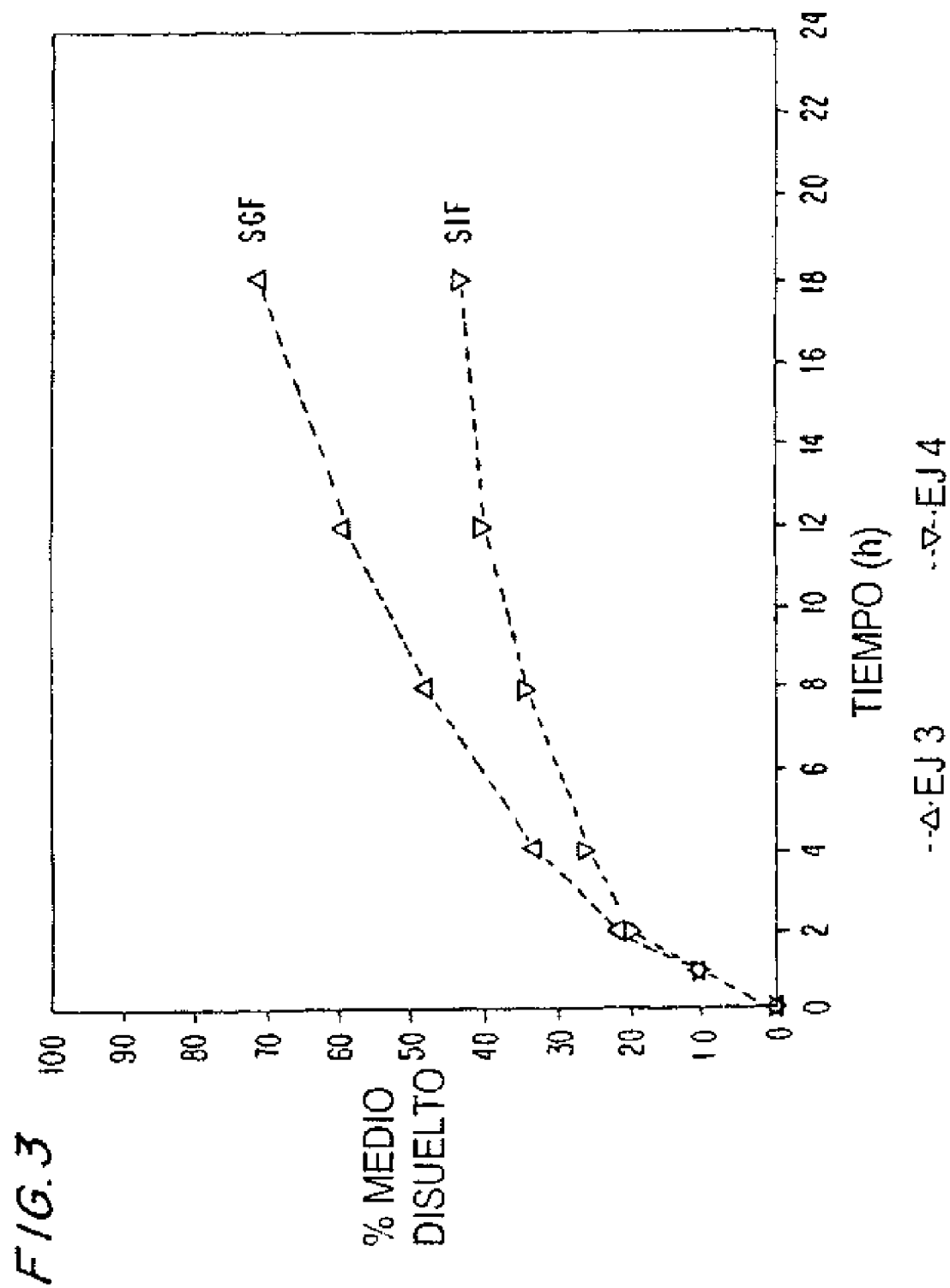


FIG. 4

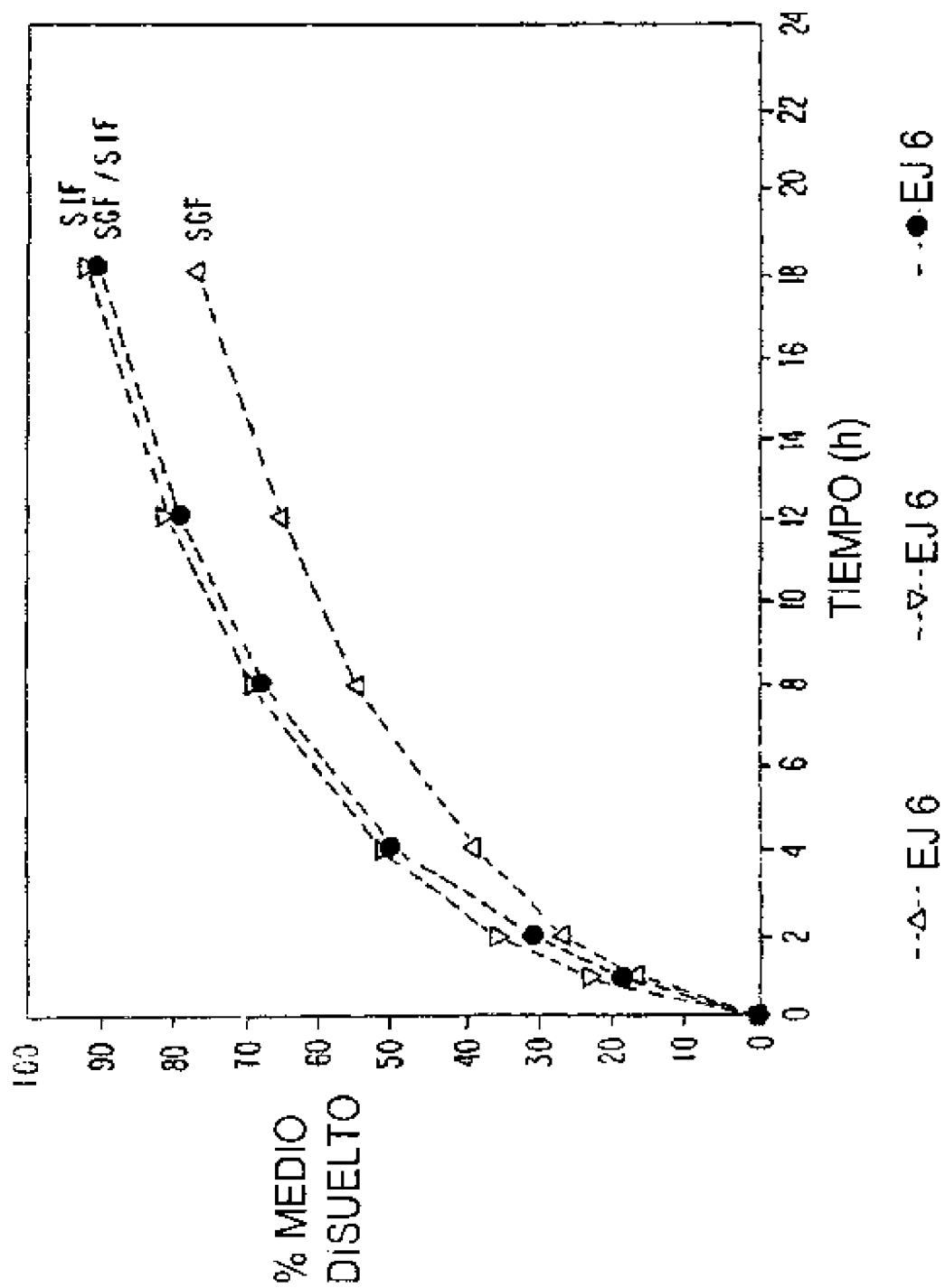


FIG.5

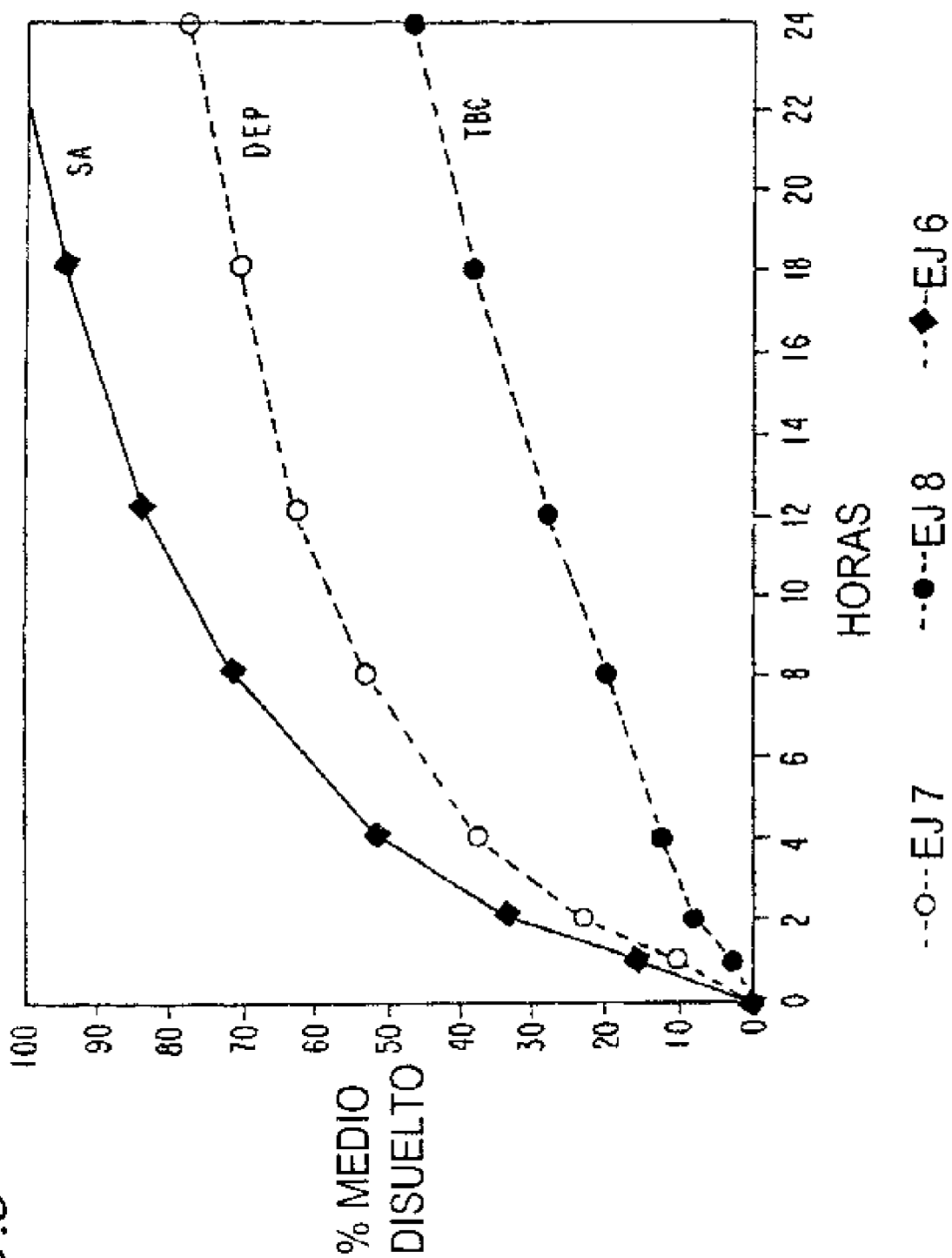
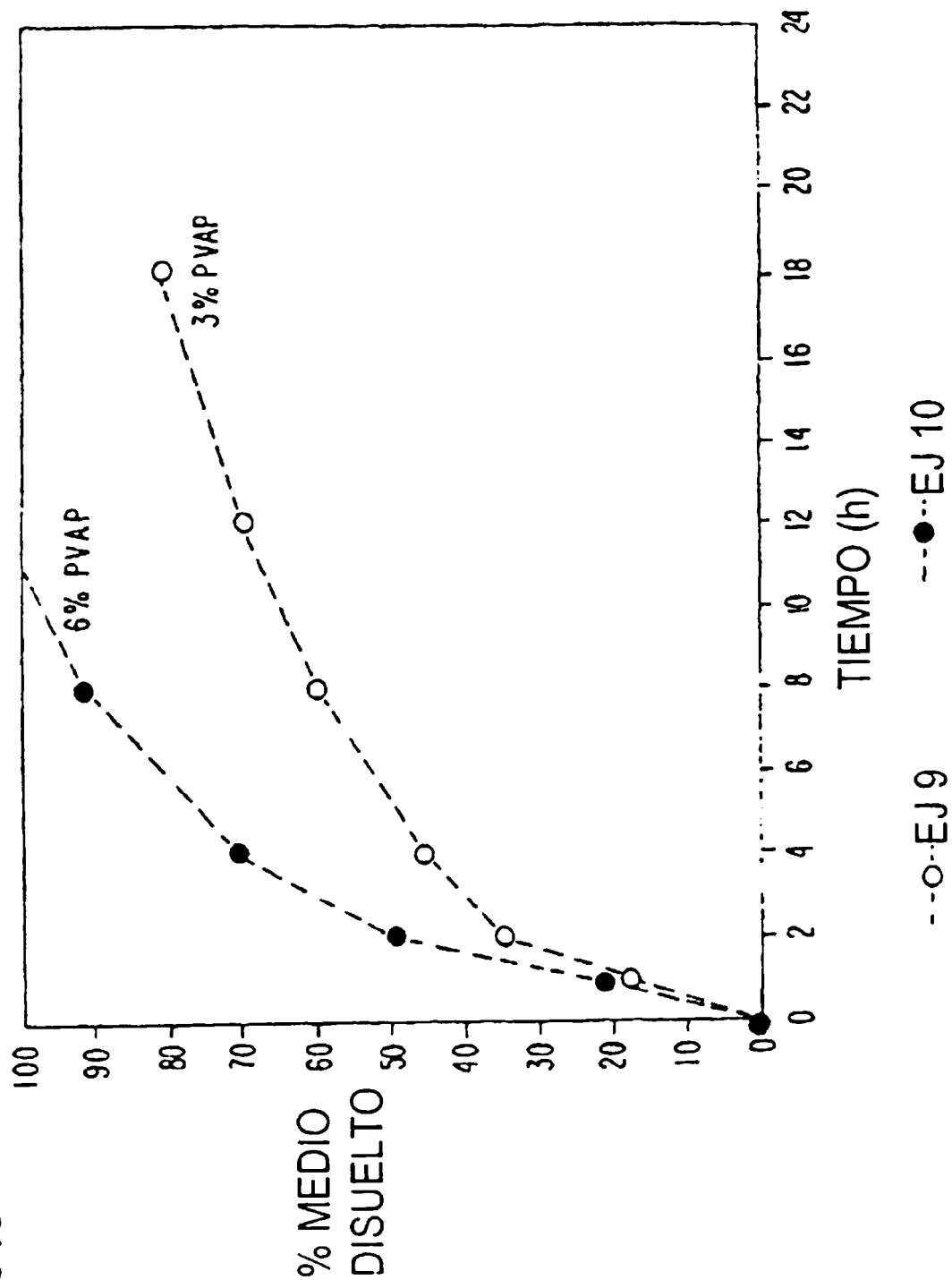


FIG.6



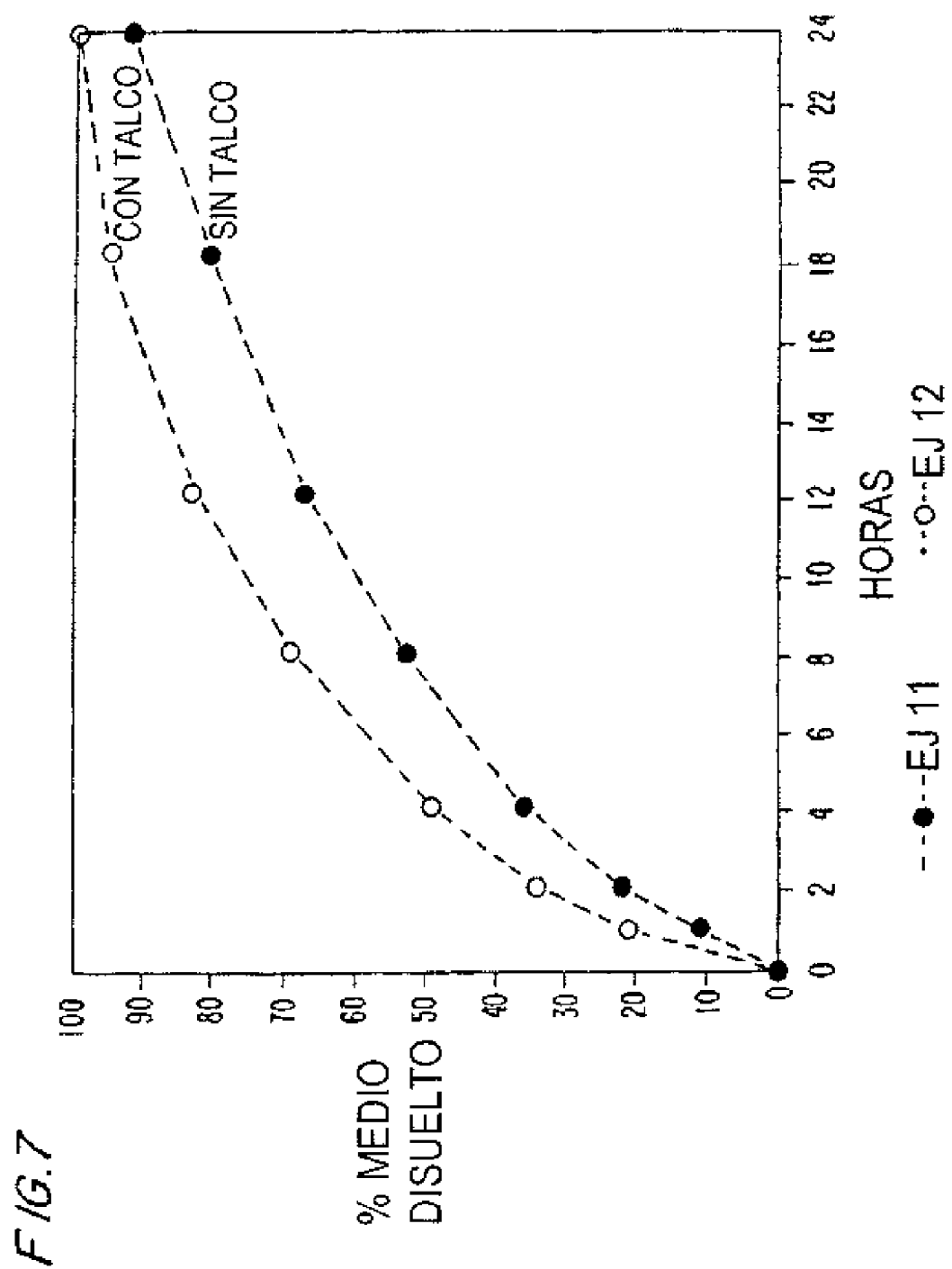
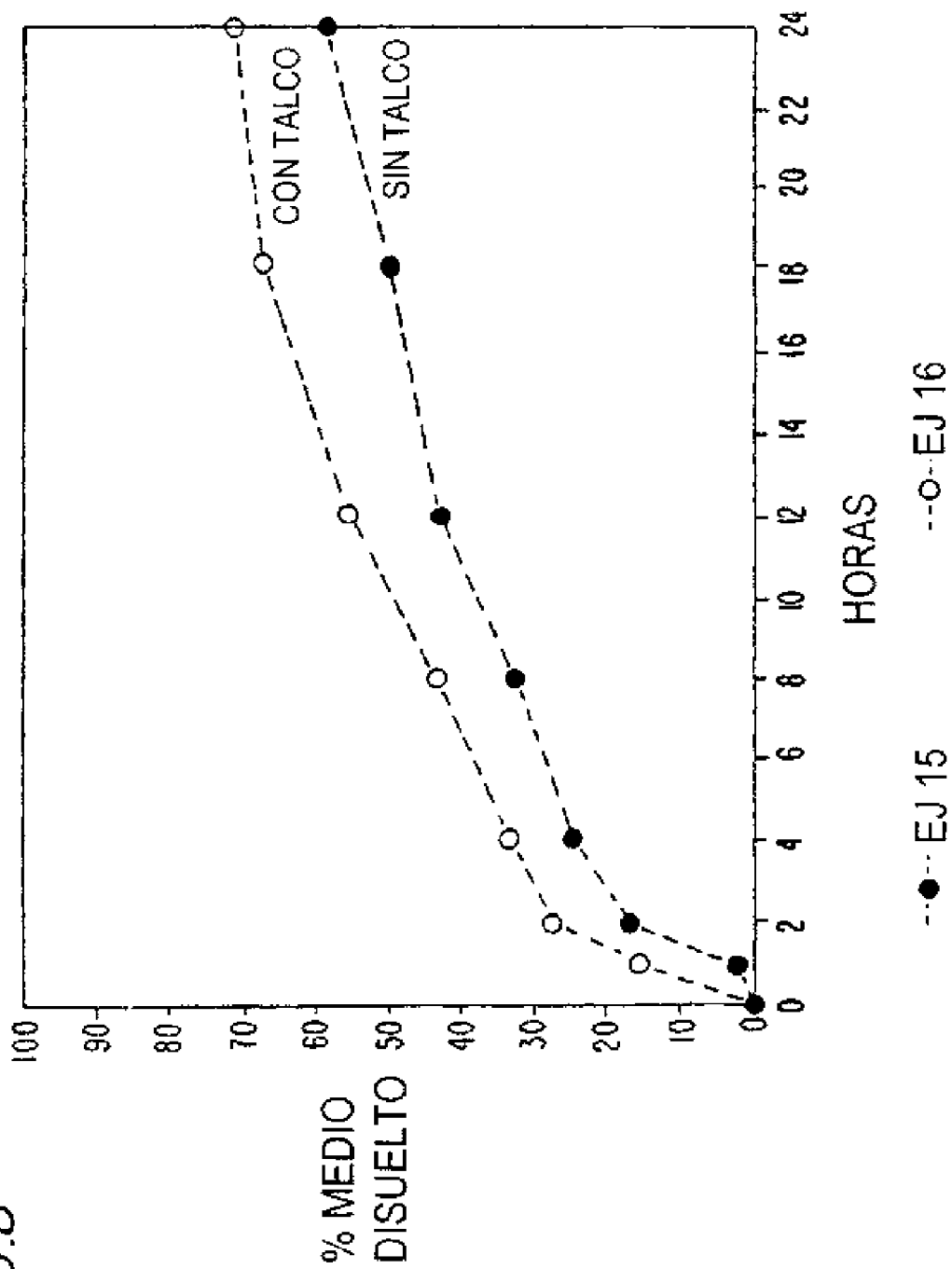


FIG. 8



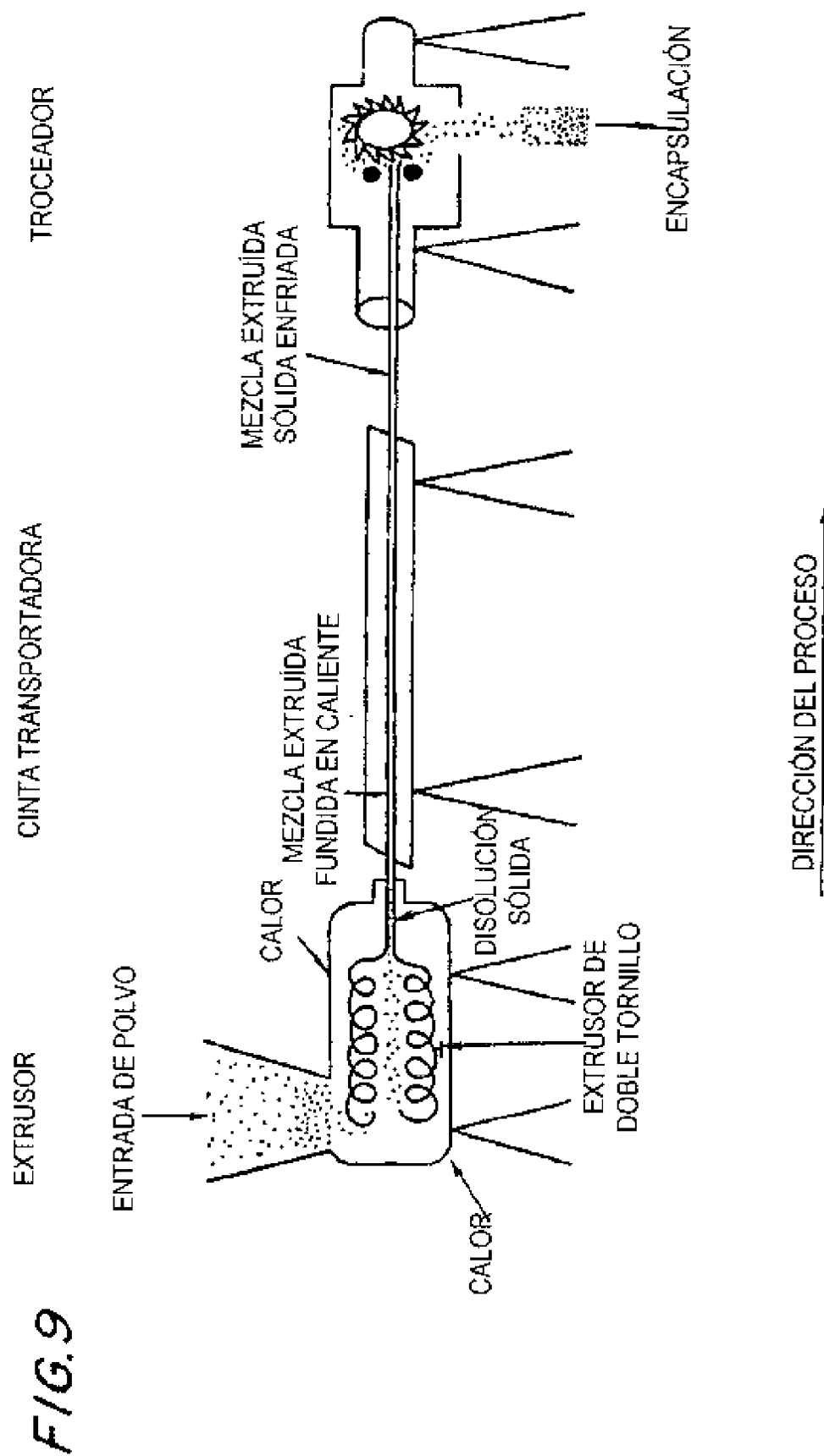


FIG.9

FIG. 10

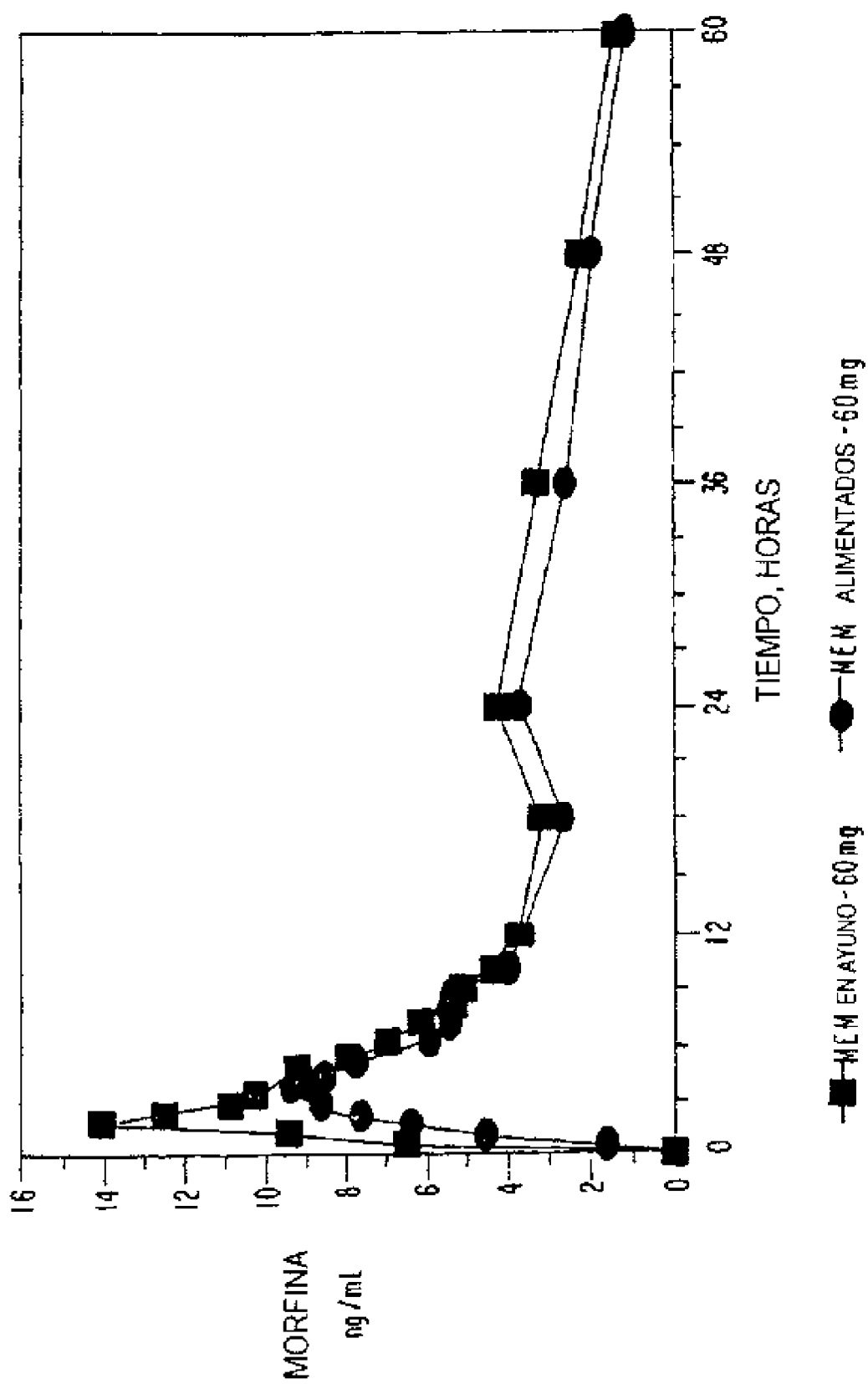


FIG. 11

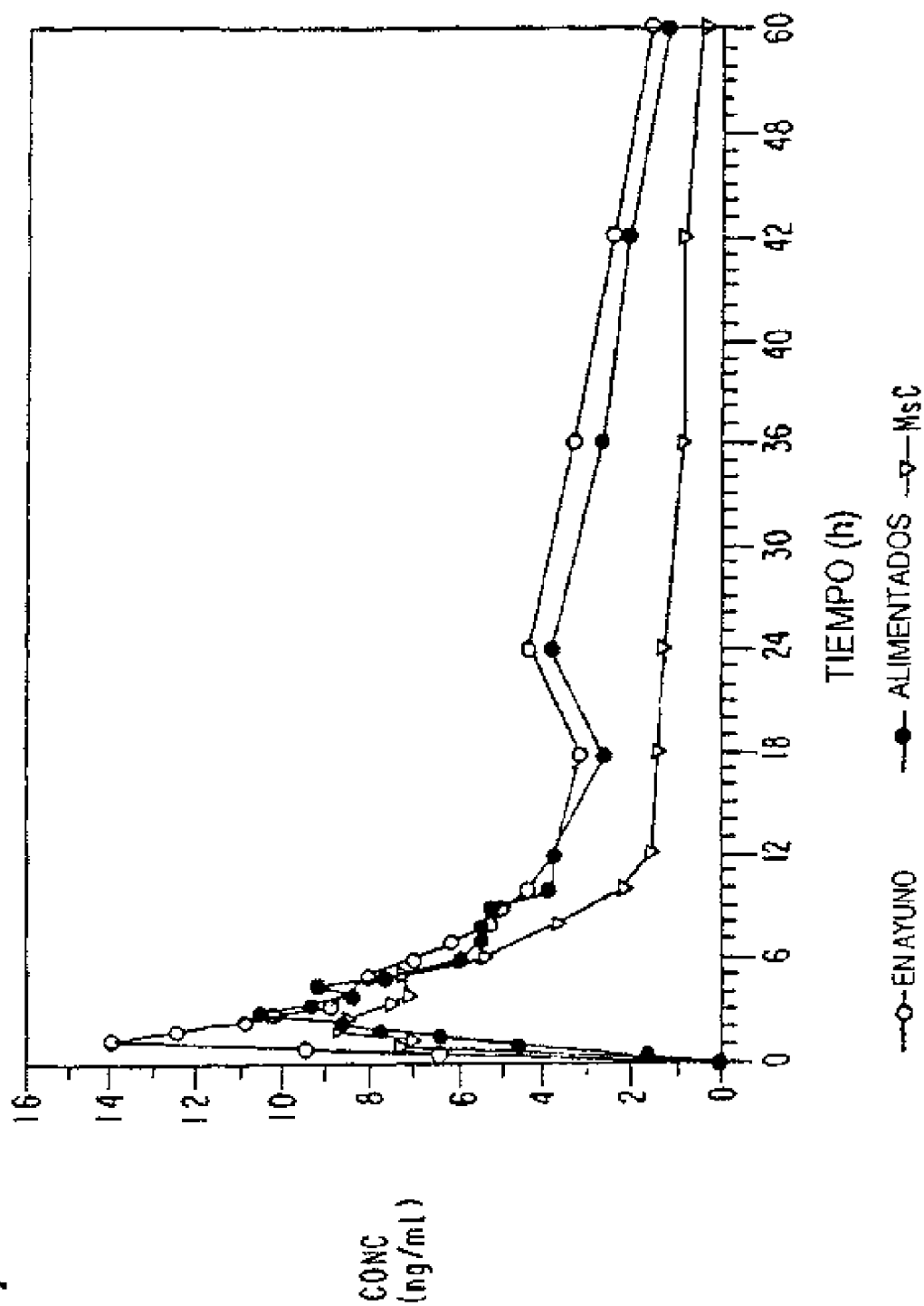


FIG. 12

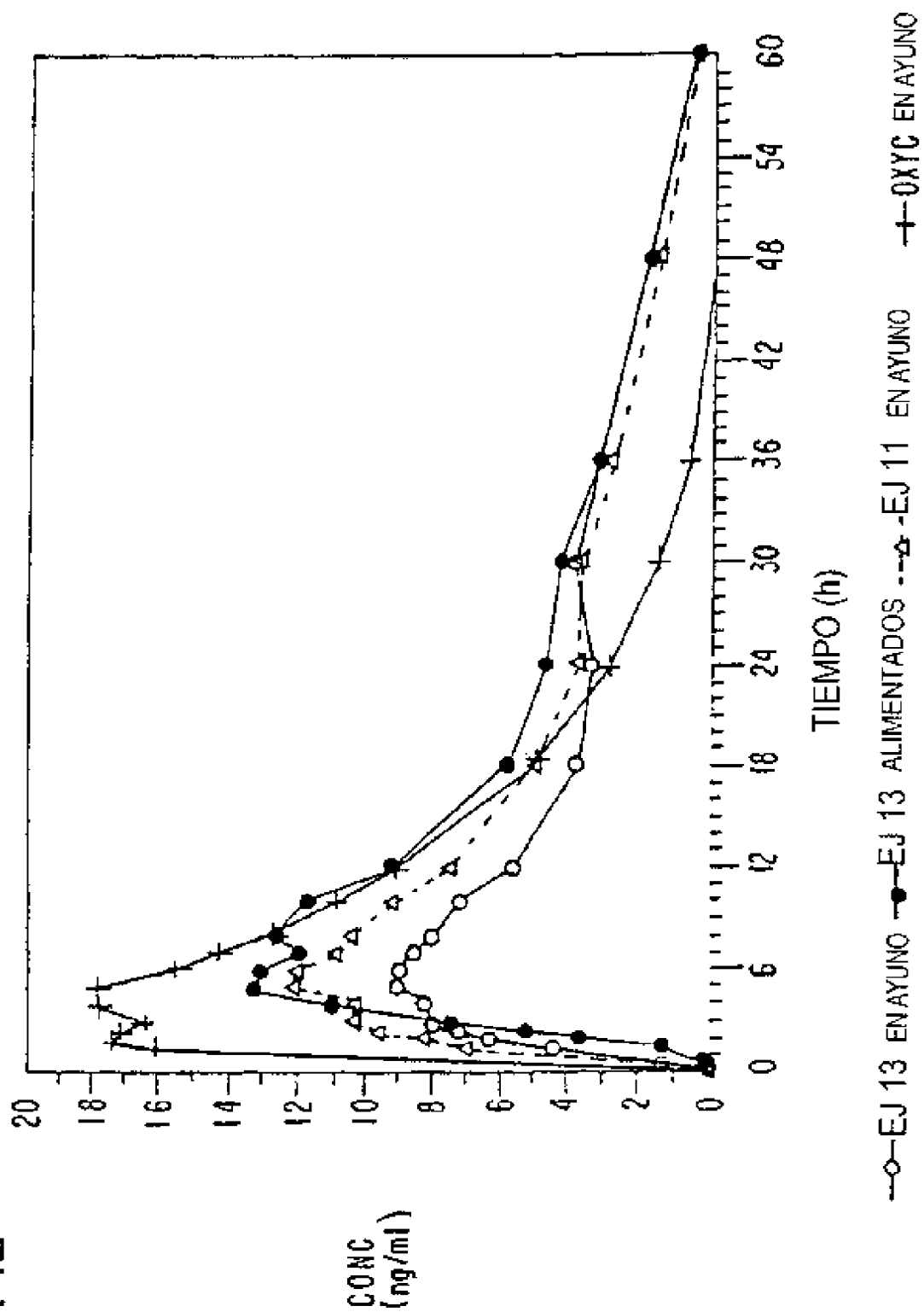


FIG.13

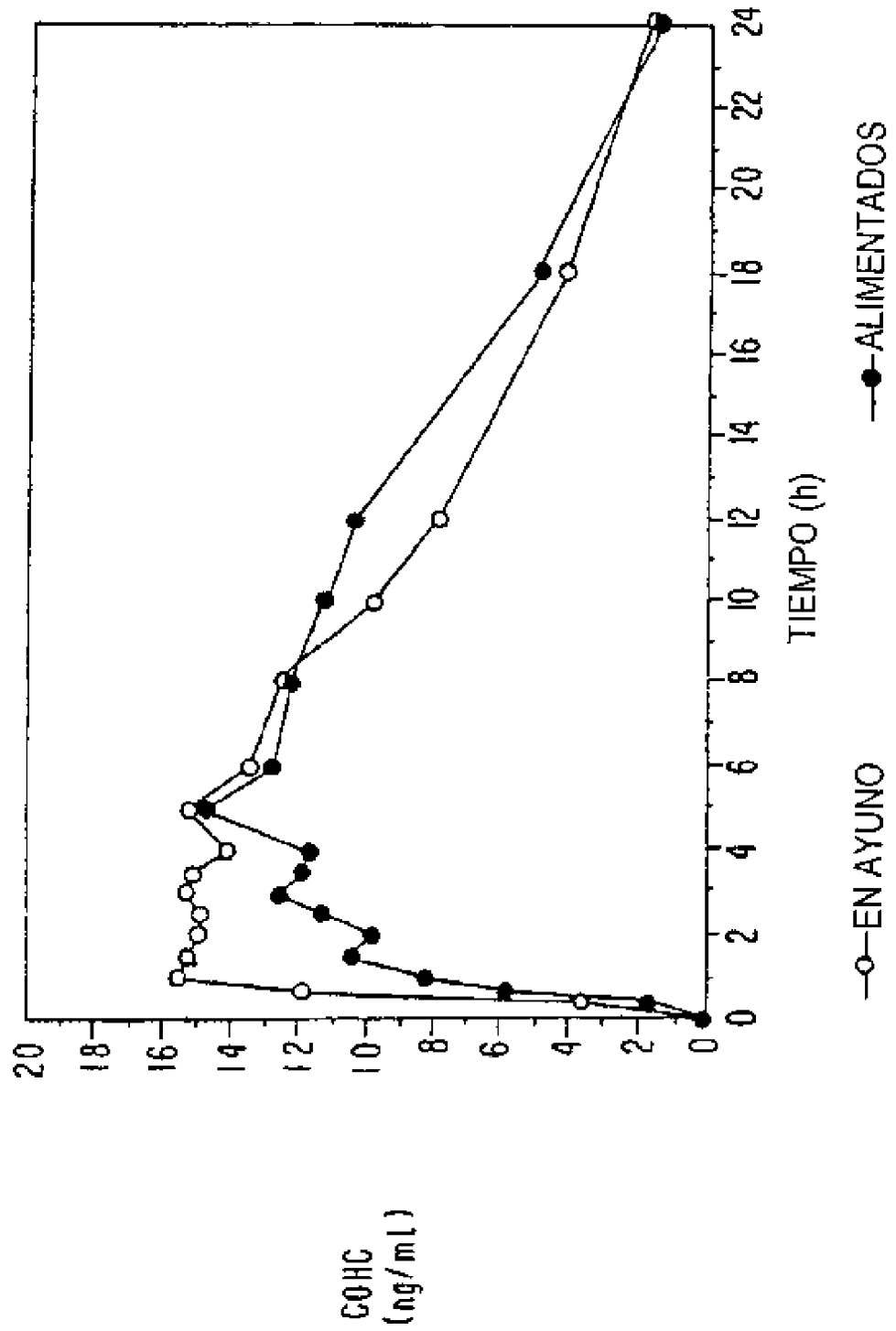


FIG. 14

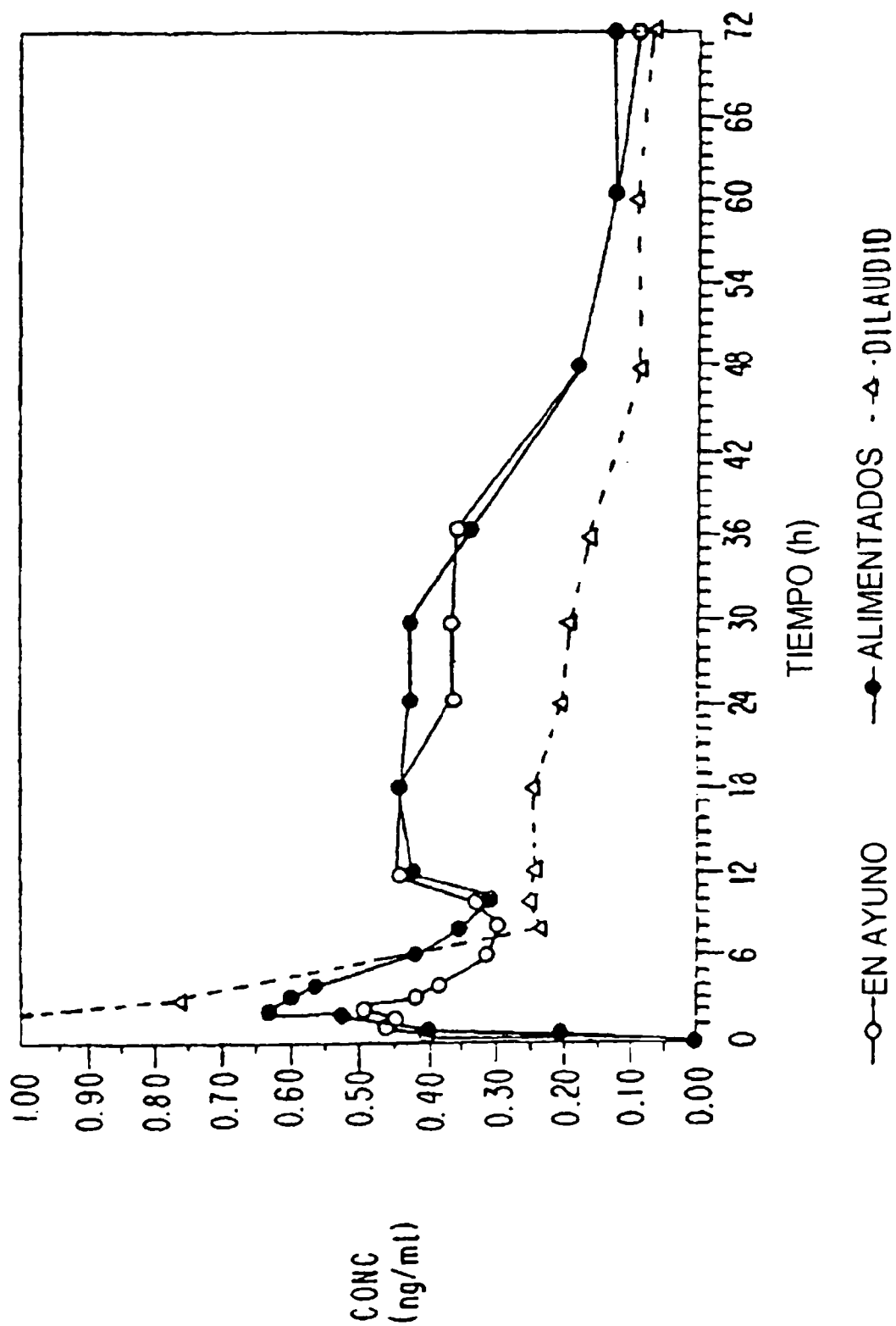


FIG. 15

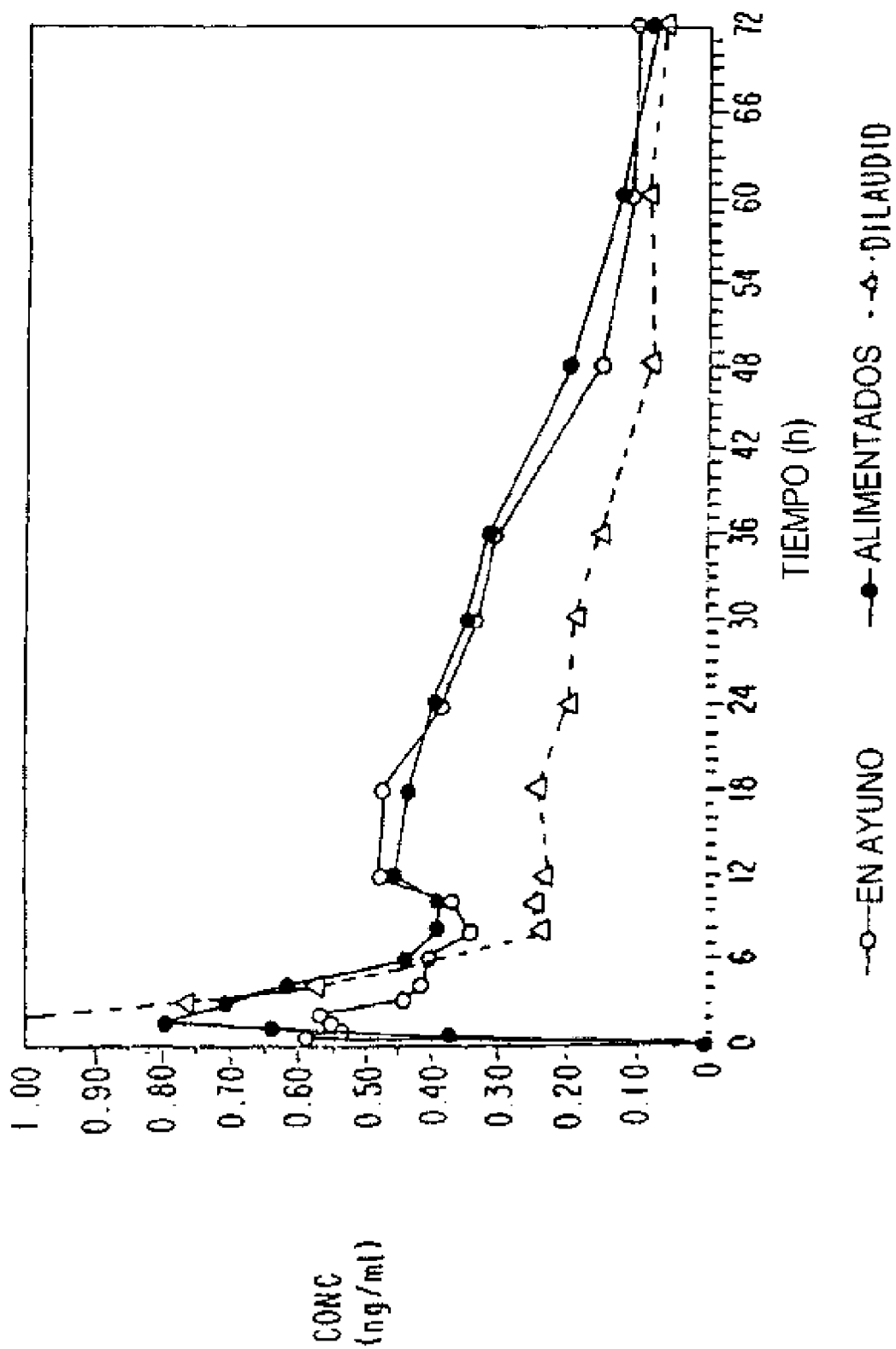


FIG. 16

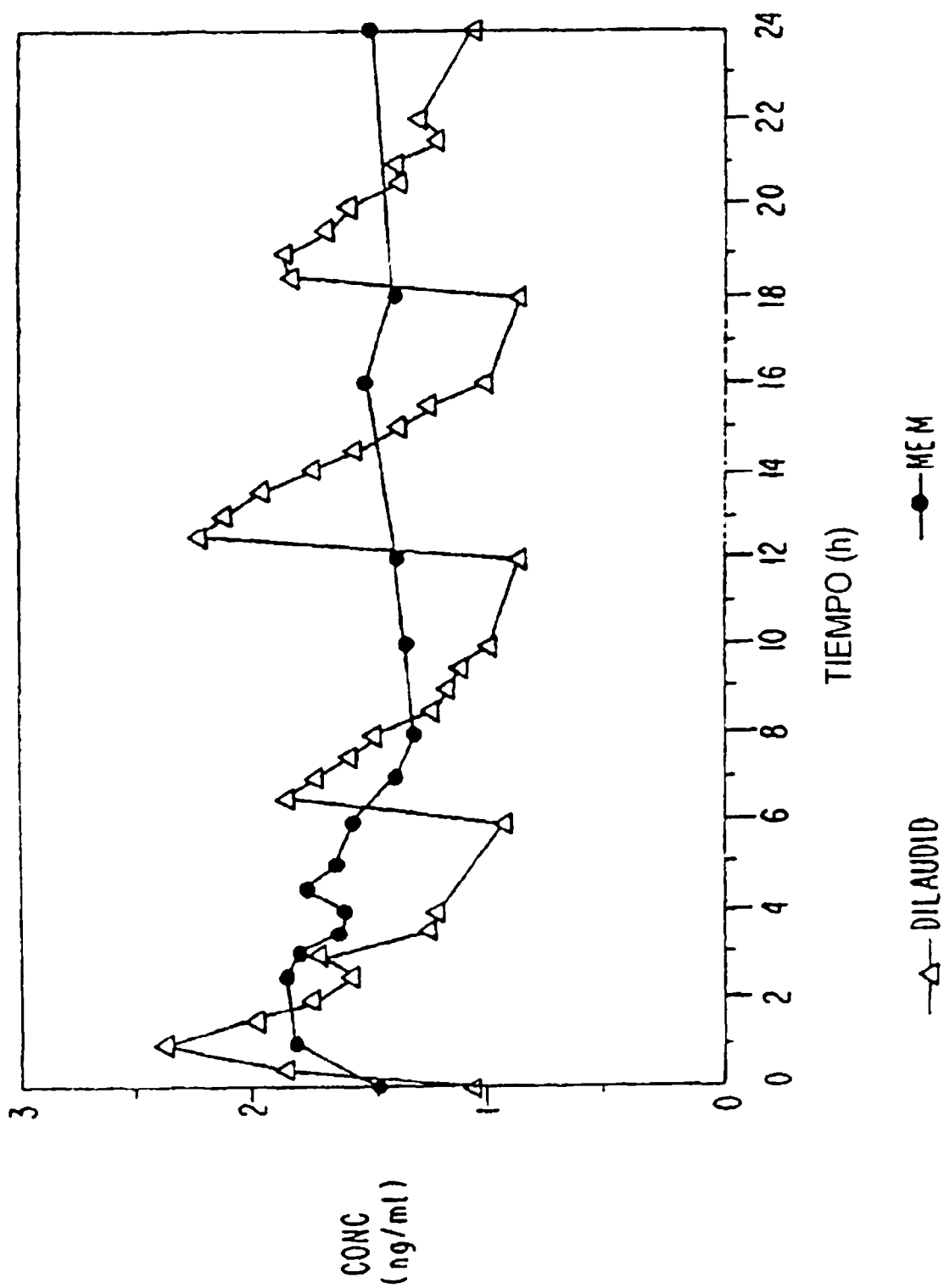


FIG. 17

