



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06123277 .3**

96 Fecha de presentación : **03.11.1995**

97 Número de publicación de la solicitud: **1741426**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54

Título: **Formulaciones de hidromorfona extruidas por fusión administrables oralmente.**

30

Prioridad: **04.11.1994 US 334209**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73

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

72

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

74

Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 308 675 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 de hidromorfona extruidas por fusión administrables oralmente.

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.

10 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.

15 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.

20 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.

30 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 las 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.

45 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 portador 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.

50 Para que sea absorbida, la sustancia farmacológica activa debe estar en disolución. 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.

55 Aunque existen muchos factores diferentes que influyen en la disolución de una sustancia farmacológica desde su portador, 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 obtenidas 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 un extrusor y se extruyen. Las temperaturas del cilindro extrusor que consistieron en seis ciclos estaban comprendidas entre 30-60°C y la matriz se calentó a 100°C. A continuación, la mezcla extruida resultante se comprime 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. Rel. Bioact. Mater., 18 (1991) describe ciertas formulaciones de hidrocloreto 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 contiene 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 a través de una esferonización por fusión en la que el agente activo terapéuticamente se mezcla con varios excipientes y aglutinantes; la formulación se alimenta hacia un extrusor en el que se calienta y se extruye a una velocidad de entre aproximadamente 0,05 y 10 mm/s a aproximadamente 60-180°C. A continuación, la mezcla extruida se corta en trozos en un formador de pellets y posteriormente se alimenta a un esferonizador para obtener la formulación de pellets uniformes.

El documento WO 93/07859 da a conocer pellets cargados con fármacos, que se producen mediante esferonización por fusión de formulaciones extruidas que incluyen, por ejemplo, hidrocloreto de difenhidramina, como agente activo.

El documento EP 0 204 596 se refiere a la preparación de micropartículas por extrusión, que permiten una liberación controlada del agente activo.

El documento GB 2 196 848 da a conocer formas de dosificación de liberación controlada que comprenden hidromorфона o una sal de la misma en una matriz, en la que la formulación presenta una velocidad específica de disolución *in-vitro*.

El documento EP 0 557 064 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo soluble en agua o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de esferoides que constan de ingrediente activo, agente esferonizante y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

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 según la reivindicación 1.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar métodos mejorados para producir masas extruidas 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 extruida por fusión, de liberación sostenida, la cual no es necesario esferonizar 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 analgésica con opioides usando formas de dosificación preparadas según los métodos que se dan a conocer en el presente documento.

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 analgésicas orales de hidromorfona de liberación sostenida utilizando técnicas de extrusión de masas fundidas para proporcionar productos de dosis unitarias biodisponibles los cuales proporcionan analgesia en un paciente durante entre, por ejemplo, 8-24 horas.

La invención está también relacionada en parte con nuevas formas de dosificación de liberación sostenida de tipo oral fundidas y extruidas que comprenden un material hidrófobo apto desde un punto de vista farmacéutico, un retardante seleccionado de entre ceras, alcoholes grasos, y ácidos grasos, y un medicamento.

Más particularmente, un aspecto de la presente invención está relacionado con la obtención de una masa extruida farmacéutica que incluye hidromorfona dispersada en una matriz. Preferentemente, la masa extruida tiene forma de hebra o espagueti y tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. La masa extruida se divide en dosis unitarias de hidromorfona para administración oral a un paciente, y proporciona un efecto analgésico sostenido durante entre 8-24 horas o más.

Las matrices incluyen preferentemente un material hidrófobo y un segundo material retardante (preferentemente un portador fundible hidrófobo) el cual acciona para ralentizar adicionalmente o controlar la liberación del agente terapéuticamente activo cuando la formulación se expone a disoluciones acuosas *in vivo*, o se expone a jugos gástricos y/o fluidos intestinales.

Preferentemente, el material hidrófobo se selecciona de entre el grupo consistente en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los anteriores.

El material retardante (portador fundible hidrófobo) se selecciona preferentemente 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 extruida 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 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 proporcionado una forma de supositorio al producto extruido.

Las mezclas farmacéuticas extruidas de la presente invención se pueden preparar mezclando el fármaco junto con todos los ingredientes de la matriz (material hidrófobo, aglutinante y todos los excipientes adicionales [opcionales]), alimentando la mezcla resultante a un extrusor calentado a la temperatura requerida necesaria para ablandar la mezcla suficientemente como para hacer que la mezcla resulte extruible; estruyendo la masa viscosa, calentada, como una hebra de tipo espagueti; dejando que la mezcla extruida cuaje y se endurezca, y a continuación dividiendo la hebra en los 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 extruida tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida de dicho analgésico opioide durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

Otro aspecto de la invención está dirigido a formas de dosificación farmacéuticas que incluyen la mezcla extruida preparado de la forma anteriormente indicada. La mezcla extruida se corta en múltiples partículas utilizando un medio de corte cualquiera de los que se conocen en la técnica, por ejemplo una cuchilla. Las múltiples partículas se dividen

entonces en dosis que contienen la cantidad efectiva del analgésico opioide para proporcionar analgesia o alivio del dolor en un paciente humano durante el intervalo de dosis deseado. La dosis unitaria de múltiples partículas puede incorporarse entonces a las tabletas, por ejemplo mediante compresión directa, en forma de supositorios, o encapsulada por un medio cualquiera de los que se conocen en la técnica.

5 En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con formulaciones de liberación sostenida preparadas como se describe anteriormente. Este método incluye la administración de una forma de dosificación que contiene la novedosa mezcla extruida a un paciente que necesita terapia analgésica opioide. Para los propósitos de la presente invención, se entiende que una dosis unitaria contiene una cantidad efectiva del agente activo terapéuticamente para producir alivio en el dolor y/o producir analgesia en el paciente. Un experto en la técnica reconocerá 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 estén siendo administrados simultáneamente, etc.

15 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 es determinado y aceptado comúnmente por 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, el analgésico opioide) a una velocidad tal que los niveles de 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 necesita para administrar a un paciente una dosis deseada de agente terapéuticamente activo (es decir, analgésico opioide).

Preferentemente, las mezclas extruidas 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

45 Los siguientes dibujos son ilustrativos de una realización de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención según se define en las reivindicaciones.

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

50 La Figura 2 es una gráfica que representa las velocidades de disolución de los Ejemplos 3-6;

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

55 La Figura 5 es una gráfica que presenta los resultados de la disolución de los Ejemplos 7 y 8 en comparación con el Ejemplo 6;

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

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

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

65 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 20;

ES 2 308 675 T3

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

La Figura 12 es una gráfica que representa las concentraciones plasmáticas de oxycodona del Ejemplo 22 obtenidas a partir de la administración de las cápsulas de los Ejemplos 11 y 13 con respecto al OxyContin®;

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

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

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

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

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

Descripción detallada

Las formas de dosificación de liberación sostenida comprenden hidromorfona como agente terapéuticamente activo. En dichas formulaciones, el fármaco se incorpora a una hebra extruida por fusión la cual incluye un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable tal como una alquilcelulosa 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 (Tg) del polímero. En formas de realización alternativas preferidas, se utiliza un portador fundible hidrófobo (que también puede actuar como un aglutinante) en lugar de un plastificante. Preferiblemente el portador fundible hidrófobo comunica una liberación más lenta del agente terapéuticamente activo desde la formulación extruida por fusión. Según se considere necesario se pueden añadir todos los excipientes farmacéuticos adicionales conocidos por los expertos en la técnica.

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

Agentes terapéuticamente activos

La forma de dosificación oral de opioides de liberación sostenida de la presente invención incluye hidromorfona como ingrediente terapéuticamente activo en una cantidad de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 64 mg de hidrocloreto de hidromorfona. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de hidromorfona o de la base de hidromorfona.

En general las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención alcanzan y mantienen los niveles terapéuticos sustancialmente sin aumentos significativos en la intensidad y/o el grado de los 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 la 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, con dosificaciones diarias comparables del fármaco convencional de liberación inmediata, se asocian a una menor incidencia en la severidad de reacciones negativas del fármaco y también se pueden administrar con una dosis diaria menor que la medicación oral convencional aunque manteniendo el control del dolor.

Cuando el agente terapéuticamente activo incluido en las formas de dosificación de la presente invención es un analgésico opioide, y 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, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, 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.

ES 2 308 675 T3

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 extruidas de la presente invención.

Ingredientes de la matriz

Las mezclas extruidas 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 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 de ceras que incluyen aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. Esta lista no debe entenderse como exclusiva, y cualquier material hidrofóbico aceptable farmacéuticamente que sea capaz de proporcionar liberación sostenida del agente activo y que se funde (o se ablanda tanto como para poder ser extruido) puede usarse de acuerdo con la presente invención.

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 aminoalquilo metacrilato, 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 anteriores.

Preferiblemente, el material retardante es un portador fundible hidrófobo el cual puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera e 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.

Sustancias útiles de tipo cera insolubles en agua pueden ser aquellas con una solubilidad en el agua que sea menor que aproximadamente 1:5.000 (w/w).

Preferiblemente, dichos materiales portadores fundibles hidrófobos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferiblemente, 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 portador fundible hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol láurico, miristílico, estearílico, cetílico o preferiblemente cetosteárico), 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 estructuras de hidrocarburos. Entre las ceras adecuadas se 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.

Entre los materiales portadores 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 los 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 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 medios de deslizamiento 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 extruidas por fusión también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios granuladores, colorantes, aromatizantes y medios de deslizamiento 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), se describen ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosificación oral.

ES 2 308 675 T3

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 opioides o una sal de los mismos en una matriz extruida 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 preferiblemente el material retardante adicional (portador 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 un extrusor de doble tornillo, para formar hebras. La mezcla extruida 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 extruida tiene preferiblemente un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

Un proceso adicional para preparar las extrusiones fundidas, las múltiples partículas y las dosis unitarias de la presente invención incluye la dosificación directa en un extrusor de un retardante insoluble en agua, un agente terapéuticamente activo, y un aglutinante opcional; 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 del extrusor también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, no es necesario que la parte de salida del extrusor 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 extruidas por fusión puede presentarse, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o pellets dependiendo del orificio de salida del extrusor. A efectos de la presente invención, las expresiones “múltiples partículas extruidas por fusión” y “sistema o sistemas de múltiples partículas extruidas por fusión” y “partículas extruidas por fusión” se referirán a una pluralidad de unidades, preferiblemente dentro de un intervalo de tamaño y/o forma similares y que contienen uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferiblemente un retardante según se describe en el presente documento. En relación con esto, las múltiples partículas extruidas 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, se debe entender que las múltiples partículas extruidas por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños, por ejemplo, perlas, microsferas, pepitas, pellets, etcétera.

Una ventaja específica proporcionada por la invención es la preparación de formulaciones de múltiples partículas extruidas por fusión de liberación sostenida que no requieren un procesado adicional, por ejemplo, la mezcla extruida simplemente se puede cortar en las longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de una etapa de esferonización.

En una realización preferida, las formas de dosificación oral se preparan de manera que incluyen una cantidad eficaz de múltiples partículas extruidas por fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, en una cápsula de gelatina se puede colocar una pluralidad de las múltiples partículas extruidas 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 extruida de múltiples partículas se presiona en 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), también se describen técnicas y composiciones para realizar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras.

Todavía en otra realización preferida, la mezcla extruida se puede conformar en comprimidos tal como se ha expuesto en la patente U.S. n° 4.957.681 (Klimesch *et al.*), descrita con mayor detalle anteriormente.

Todavía en una realización adicional, la mezcla extruida se puede conformar en supositorios que contengan una dosis unitaria del agente terapéuticamente activo. Esto se puede conseguir utilizando técnicas y un equipo bien conocidos para aquellos expertos en la técnica.

Opcionalmente, los sistemas o comprimidos de múltiples partículas extruidas 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 recubrimiento externo puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del compuesto analgésico opioide específico utilizado y de la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el polímero hidrófobo que comprende

ES 2 308 675 T3

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.

5 Las formas unitarias de dosificación de la presente invención pueden incluir además combinaciones de múltiples partículas extruidas por fusión que contengan uno o más de los agentes terapéuticamente activos dados a conocer anteriormente antes de ser encapsulados. 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 recubrir sobre la superficie del comprimido presionado el cual se ha preparado a partir de la mezcla extruida de múltiples partículas tal como se ha expuesto anteriormente.

15 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 extruidas 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 puede diseñar de manera que proporcionen una liberación del agente terapéuticamente activo dependiente del pH.

25 En otras formas de realización de la invención, el material de mezclas extruidas por fusión se prepara sin incluir el agente activo terapéuticamente, que se añade posteriormente al extruido. Típicamente, tales formulaciones tendrán el agente activo terapéuticamente mezclado con el material de la matriz extraída, y luego la mezcla se dispondría en forma de tabletas para proporcionar una formulación de liberación lenta. Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente activo terapéuticamente incluido en la formulación es sensible a las temperaturas que se necesitan para ablandar el material hidrófobo y/o retardante.

Formulaciones de analgésicos opioides

35 La invención se refiere a formulaciones orales de hidromorfona de liberación sostenida las cuales son administrables con una frecuencia de una por día, y que se preparan a partir de las mezclas extruidas por fusión descritas en el presente documento. Dichas formas de dosificación proporcionarán una liberación *in vivo* (valorada con el Método de las Paletas o la Cesta USP a 100 rpm) en un 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.

50 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 1-6 horas y posiblemente entre 1-3 horas después de la administración oral (en el estado de ayuno). Dichas formulaciones proporcionan una disolución *in vivo* 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

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

ES 2 308 675 T3

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 del extrusor que tiene un control de velocidad variable y de par constante, controles de arranque-
5 parada, y un amperímetro. Además, el sistema incluirá una consola de control de la temperatura la cual incluye sensores de temperatura, medios de enfriamiento e indicadores de temperatura durante toda la longitud del extrusor. Además, el sistema incluirá un extrusor tal como un extrusor de doble tornillo el 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
10 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 extruidas 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
15 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 extruidas por fusión tal como se ha expuesto anteriormente de una manera que controla la cantidad de aire incluido en el producto extruido. Sorprendentemente, controlando la cantidad de aire incluido en la mezcla extruida, se ha descubierto que se puede
20 modificar significativamente la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo a partir de, por ejemplo, la mezcla extruida de múltiples partículas. Sorprendentemente, en ciertas realizaciones, se ha descubierto que la dependencia del producto extruido con respecto al pH también se puede modificar.

De este modo, en otro aspecto de la invención, el producto extruido por fusión se prepara de una manera la cual sustancialmente excluye el aire durante la fase de extrusión del proceso. Por ejemplo, esto se puede conseguir utilizando un extrusor Leistritz que tenga un accesorio de formación de vacío. Sorprendentemente se ha descubierto que las múltiples partículas extruidas preparadas según la invención utilizando el extrusor Leistritz al vacío proporcionan un producto extruido por fusión con características físicas diferentes. En particular, la mezcla extruida es sustancialmente
25 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 un extrusor al vacío tienen un aspecto muy uniforme, y las múltiples partículas tienden a ser más robustas que las múltiples partículas preparadas sin vacío. Se ha observado que al menos en ciertas formulaciones, la utilización de
30 extrusión al vacío proporciona un producto de múltiples partículas extruido el cual es más dependiente del pH que su formulación equivalente preparada sin vacío.

Procedimiento general de fabricación de pellets

40 Para fabricar la mezcla extruida y las múltiples partículas para los Ejemplos 1-26 se utilizó la siguiente técnica:

Mezcla de la cantidad requerida de fármaco, material hidrófobo y aglutinante junto con todos los excipientes
45 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 del extrusor 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
50 calentamiento correspondientes alcanzan temperaturas estables. Fijación de la velocidad de giro del tornillo extrusor a 20 rpm. Arranque del extrusor, el transportador y el formador de pellets. Después de que los excipientes se funden y el fármaco se incorpora en la mezcla fundida, la masa viscosa resultante se extruye en forma de hebras de tipo espagueti. El diámetro de la abertura del extrusor 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 3-100 pies/min). Se
55 deja que la hebra o las hebras semisólidas extruidas cuajen y/o endurezcan mientras se transportan hacia el formador de pellets en la cinta transportadora. Puede que sean necesarios dispositivos adicionales de enfriamiento para garantizar una coagulación adecuada. (Si el material cuaja suficientemente rápido, puede que la cinta transportadora no sea necesaria para enfriar la hebra).

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

65 Recogida del producto en pellets.

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

ES 2 308 675 T3

Método de disolución

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

(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

Utilización de procedimientos HPLC para el ensayo

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

Ejemplos 1 y 2

(Ejemplos de referencia)

Formulaciones de clorfeniramina de liberación controlada

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 los pellets de Eudragit RSPO (preparados a 85°C).

TABLA 1

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

TABLA 2

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

ES 2 308 675 T3

Ejemplos 3 a 6

(Ejemplos de referencia)

5 Formulaciones de morfina de liberación controlada

Ej. 3

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

15 TABLA 3

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

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

35 Ej. 4-5

40 Los ejemplos 4-5 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 con la cantidad de Eudragit L-100 en la formulación. La formulación de las cápsulas de sulfato de morfina se expone en las tablas 4-6 a continuación:

45 TABLA 4

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

ES 2 308 675 T3

TABLA 5

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

Ej. 6

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

TABLA 6

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

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

Fabricación de pellets

- a. Descripción del sistema extrusor- El extrusor 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 extruida se entrega a un formador de pellets a través de 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 del extrusor a aproximadamente 83°C.
 4. Fijación de la velocidad de giro del tornillo extrusor a 20 rpm.
 5. Arranque del alimentador, el transportador y el formador de pellets.

ES 2 308 675 T3

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 extruida cuaja y se endurece mientras se está suministrando al formador de pellets en la cinta transportadora.
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

Después de fabricar los pellets, 120 mg de pellets se encapsulan en cápsulas de gelatina dura de tamaño nº 2, dando como resultado cápsulas que contienen 60 mg de sulfato de morfina. A continuación, estas cápsulas se probaron utilizando la siguiente metodología de disolución:

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

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

Tal como puede observarse en la Figura 3, la velocidad de disolución del fármaco desde el producto del Ej. 3 mostró una dependencia significativa del pH. La velocidad de liberación era menor en el SIF (fluido intestinal simulado) que en el SGF (jugo gástrico simulado).

En la Figura 4, se puede observar que debido a la adición del Eudragit L-100, la velocidad de disolución del fármaco obtenida a partir del Ej. 6 era menos dependiente del 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.

Ejemplos 7-8

(Ejemplos de referencia)

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.

TABLA 7

EJ. 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

ES 2 308 675 T3

TABLA 8

EJ. 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

Ejemplos 9-10

(Ejemplos de referencia)

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

TABLA 9

EJ. 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

TABLA 10

EJ. 10	
Composición	Cant. (mg) por cápsula
Sulfato de morfina	60
Etilcelulosa	34,8
Ftalato de acetato de polivinilo	7,2
Ácido esteárico	18
Total	120

ES 2 308 675 T3

Ejemplos 11-14

(Ejemplos de referencia)

5 Formulaciones de oxycodona de liberación controlada

La fórmula utilizada en el Ej. 6 se aplicó a hidrocloreuro 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 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.

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

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	29	45	66	81	94	101

TABLA 12

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

ES 2 308 675 T3

Ej. 13

Se produjeron cápsulas de HCl de oxicodona 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 oxicodona	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 oxicodona.

Las cápsulas anteriores se probaron 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.

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

TABLA 13a

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

ES 2 308 675 T3

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:

TABLA 14

Ingredientes	Cant(mg)/comprimido	Porcentaje en la fórmula
HCl de oxycodona	40	30,8
Eudragit RS30D (sólido)	14	10,8
Lactosa secada por pulverización	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

Fabricación total

1. Mezcla del Eudragit RS30D (suspensión) y Triacetina durante 5 minutos.
2. Colocación de la lactosa secada por pulverización, el HCl de oxycodona, el PVP, en un secador de lecho fluidizado.
3. Pulverización de la suspensión sobre los polvos bajo fluidización.
4. Paso de la granulación a través de un Comil para reducir los 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 Comil.
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.

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

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

ES 2 308 675 T3

Ejemplos 15-19

Formulaciones de hidromorfona de liberación controlada

5 Ej. 15-16

La fórmula utilizada en el Ej. 6 se aplicó a hidrocloreto 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) o 52 mg de excipientes (Ej. 15). Los resultados se muestran en la Figura 8.

10

TABLA 15

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

15

20

25

TABLA 16

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

30

35

40

45

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.

50

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

55

60

65

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.

ES 2 308 675 T3

Las cápsulas anteriores se probaron 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:

TABLA 17a

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.

TABLA 18

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

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:

TABLA 18a

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.

TABLA 19

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

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

ES 2 308 675 T3

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

5

TABLA 19a

10

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

Ejemplo 20

15

(Ejemplo de referencia)

20

En este ejemplo, se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad. A cuarenta 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.

25

TABLA 20

30

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

35

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 de la alimentación.

Ejemplo 21

40

(Ejemplo de referencia)

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

45

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.

50

55

TABLA 21

60

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

65

Cuando se compara con los niveles de 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 de sangre están claramente por encima del MS-Contin y dentro del intervalo terapéutico (Figura 11).

ES 2 308 675 T3

Ejemplo 22

(Ejemplo de referencia)

5 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 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).

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.

35 Ejemplo 23

(Ejemplo de referencia)

40 Biodisponibilidad de los 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 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 de la alimentación. A partir de los datos 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=0,09). A partir de los datos AUC (área bajo la curva), parece que la cantidad de fármaco absorbido con o sin alimentos es similar (416/422=0,986).

ES 2 308 675 T3

Ejemplo 24

Biodisponibilidad de las cápsulas de 8 mg de HH-MEM

5 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 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 concentra-
10 ciones de hidromorfona utilizando cromatografía de gases con detección de masas (G/MS). A partir de los datos, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos.

15

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

30

A partir de los datos, ambas formulaciones 17 y 18 serían adecuadas para la administración de una vez al día sin presentar ninguna de ellas ningún efecto de 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.

35

Ejemplo 25

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

40

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 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).
45

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.

50

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

55

60

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 bien de dosis única o bien de dosis múltiples.
65

ES 2 308 675 T3

Ejemplo 26

Biodisponibilidad de cápsulas de 8 mg de HH-MEM

5 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 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 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).

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 los utilizados para los Ejemplos 17 y 18. Estos datos se muestran gráficamente en la Figura 17.

Ejemplo 27

(Ejemplo de referencia)

Comprimido SR de 200 mg de HCl de Tramadol

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

TABLA 27

Ingredientes	Cant(mg)/comprimido	Porcentaje en la fórmula
HCl de Tramadol	200	53,4
Eudragit RSPO	74	19,8
Citrato de tributilo	14,8	4,0
Alcohol estearílico	74	19,8
Talco	7,4	2,0
Estearato de magnesio	3,8	1,0
Total	374	100

Fabricación de la granulación

a. Descripción del sistema extrusor- El extrusor 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 extruida 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.

ES 2 308 675 T3

3. Fijación de las temperaturas de las zonas de calentamiento del extrusor 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 extruida cuaja y se endurece mientras está siendo transportada en una cinta transportadora.
8. La mezcla extruida en hebras se cortó en pellets de 2 mm de diámetro y entre 2-8 cm de longitud.

15 *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 presionó en comprimidos en forma de cápsula.

20 *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

(Ejemplo de referencia)

45 *Comprimido SR de 200 mg de HCl de Tramadol*

Se utiliza la siguiente fórmula para preparar la granulación y el comprimido por extrusión con 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

ES 2 308 675 T3

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.

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

TABLA 28a

10

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

15

20 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 de la alimentación.

25

30

35

40

45

50

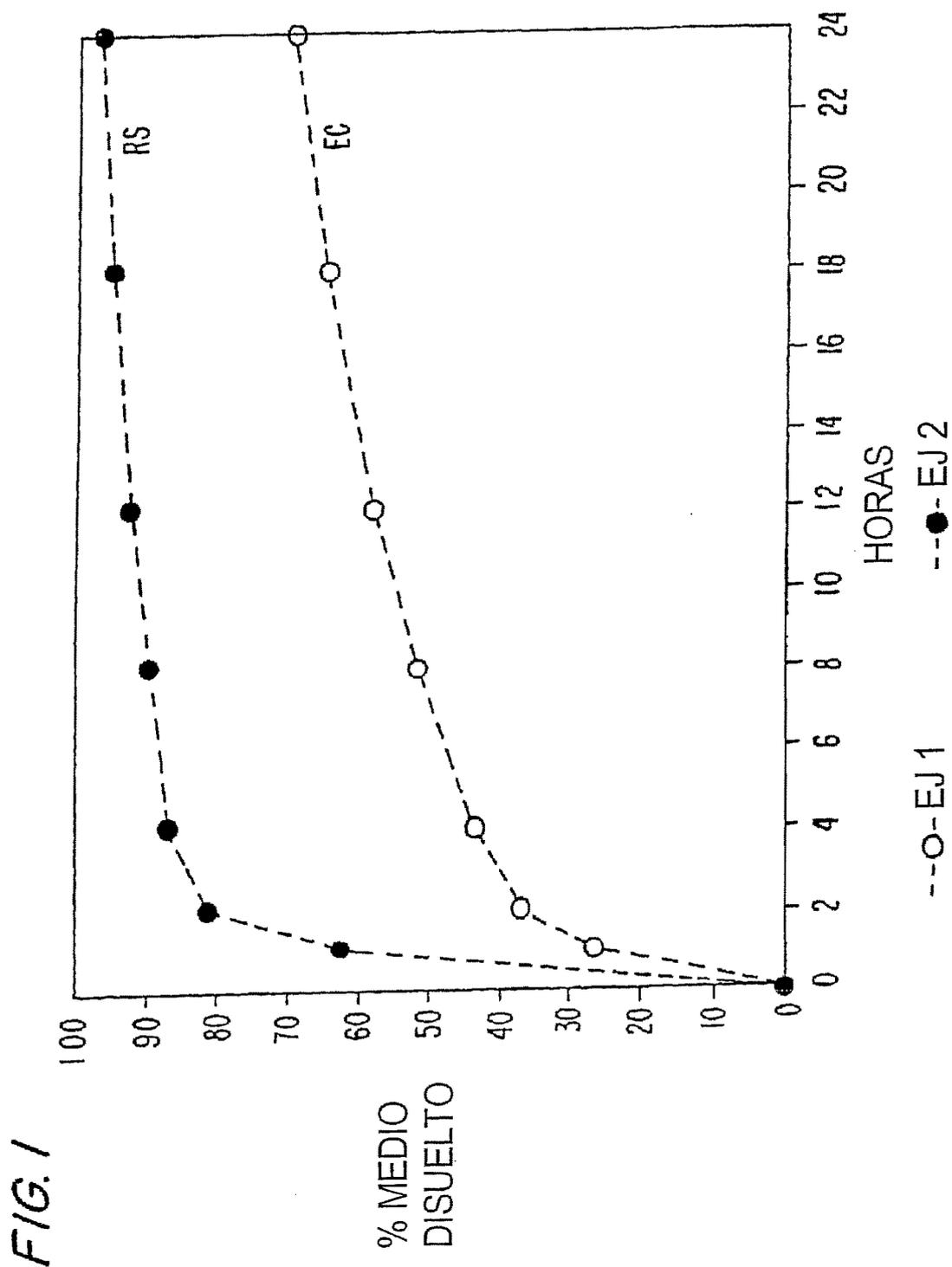
55

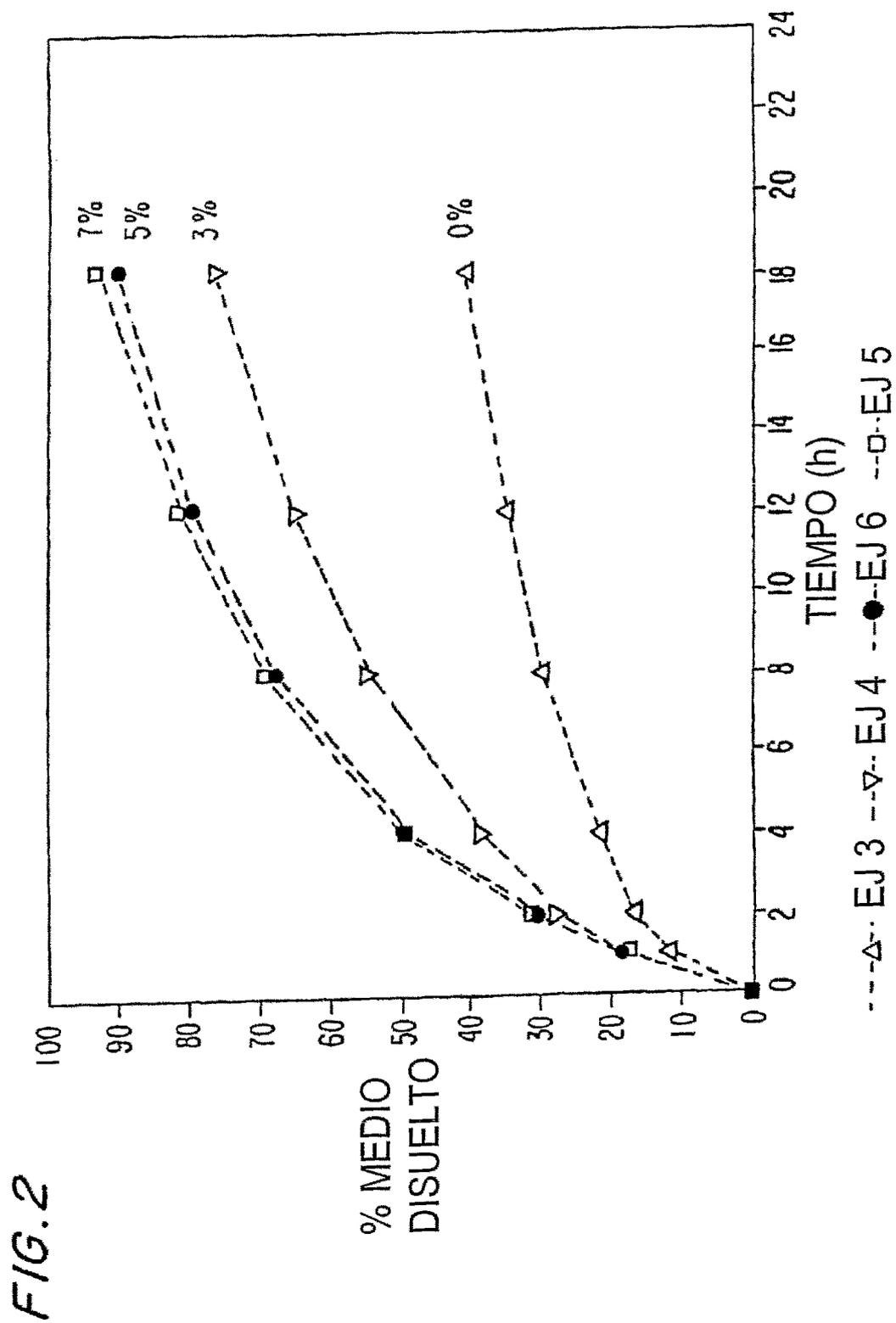
60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación analgésica oral de liberación sostenida, que comprende una mezcla farmacéutica extruida por fusión que incluye entre 4 mg y 64 mg de hidrocloreto de hidromorfona o de una sal de la misma dispersada en una matriz, **caracterizada** porque la matriz comprende al menos un material hidrófobo y un segundo retardante seleccionado de entre ceras, alcoholes grasos, ácidos grasos y mezclas de los mismos.
- 10 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, **caracterizada** porque la mezcla extruida tiene la forma de múltiples partículas.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, **caracterizada** porque las múltiples partículas se obtienen cortando una hebra de la mezcla extruida que tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y 5 mm.
- 15 4. La forma de dosificación de la reivindicación 2 ó 3, **caracterizada** porque las múltiples partículas tienen una longitud comprendida en un intervalo de entre 0,1 y 12 mm y tienen un diámetro de entre 0,1 y 5 mm.
- 20 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, **caracterizada** porque al menos un material hidrófobo es seleccionado de entre el grupo consistente en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, cefna, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.
- 25 6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, **caracterizada** porque al menos un material hidrófobo es etilcelulosa.
- 30 7. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, **caracterizada** porque la matriz comprende otros materiales seleccionados de entre el grupo de los diluyentes, los lubricantes, los aglutinantes, los agentes para la granulación, los colorantes, los aromatizantes y los agentes deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.
- 35 8. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, **caracterizada** porque la forma de dosificación comprende la mezcla extruida en la forma de múltiples partículas que están recubiertas con una capa de liberación controlada.
- 40 9. La forma de dosificación de la reivindicación 8, **caracterizada** porque la capa comprende un material hidrófobo.
10. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, **caracterizada** porque la forma de dosificación es una cápsula.
- 45 11. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, que proporciona un efecto analgésico durante al menos 8 horas después de la administración a un paciente humano.
12. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, que proporciona un efecto analgésico durante al menos 12 horas después de la administración a un paciente humano.
- 50 13. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, que proporciona un efecto analgésico durante aproximadamente 24 horas después de la administración a un paciente humano.
- 55
- 60
- 65





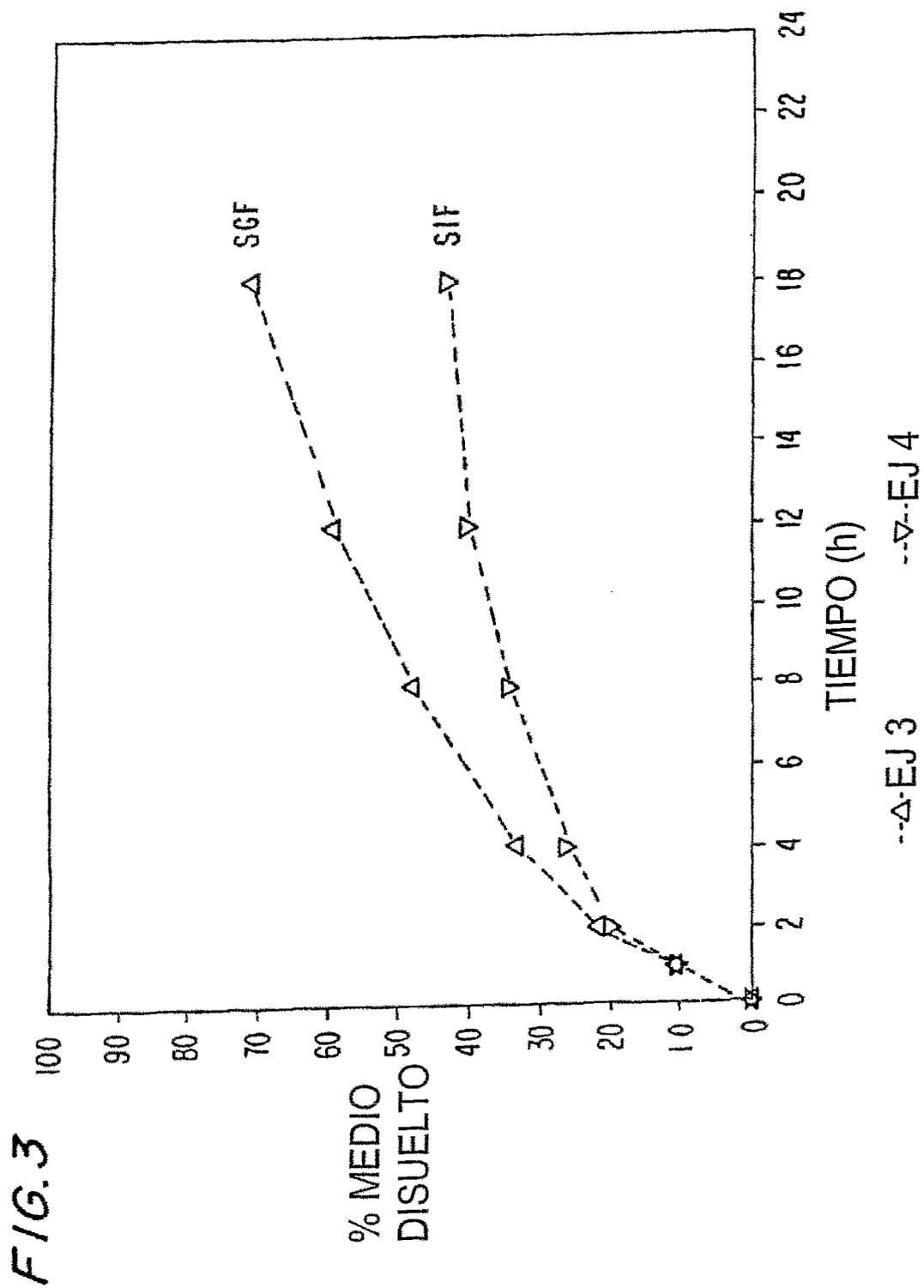


FIG.4

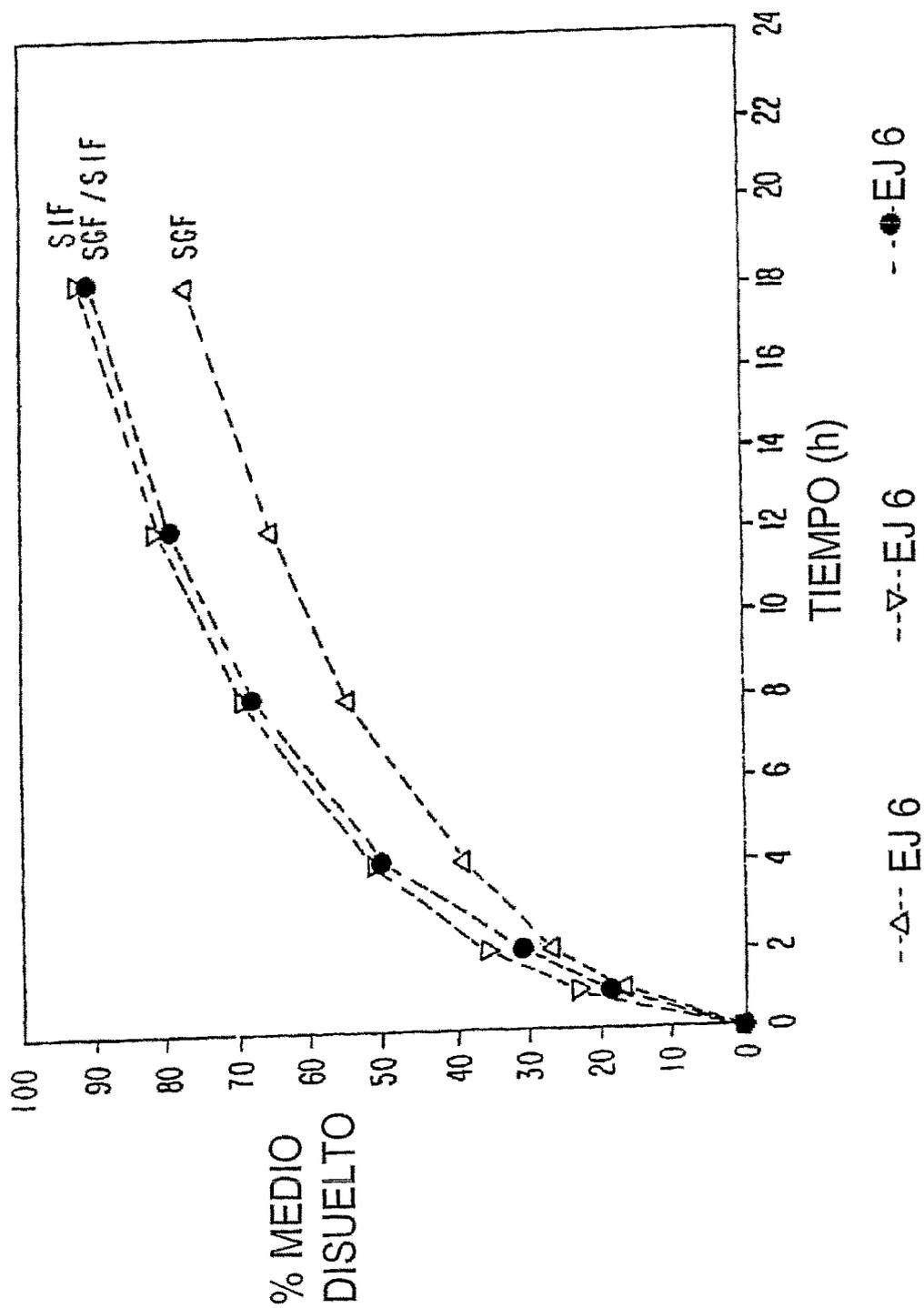


FIG.5

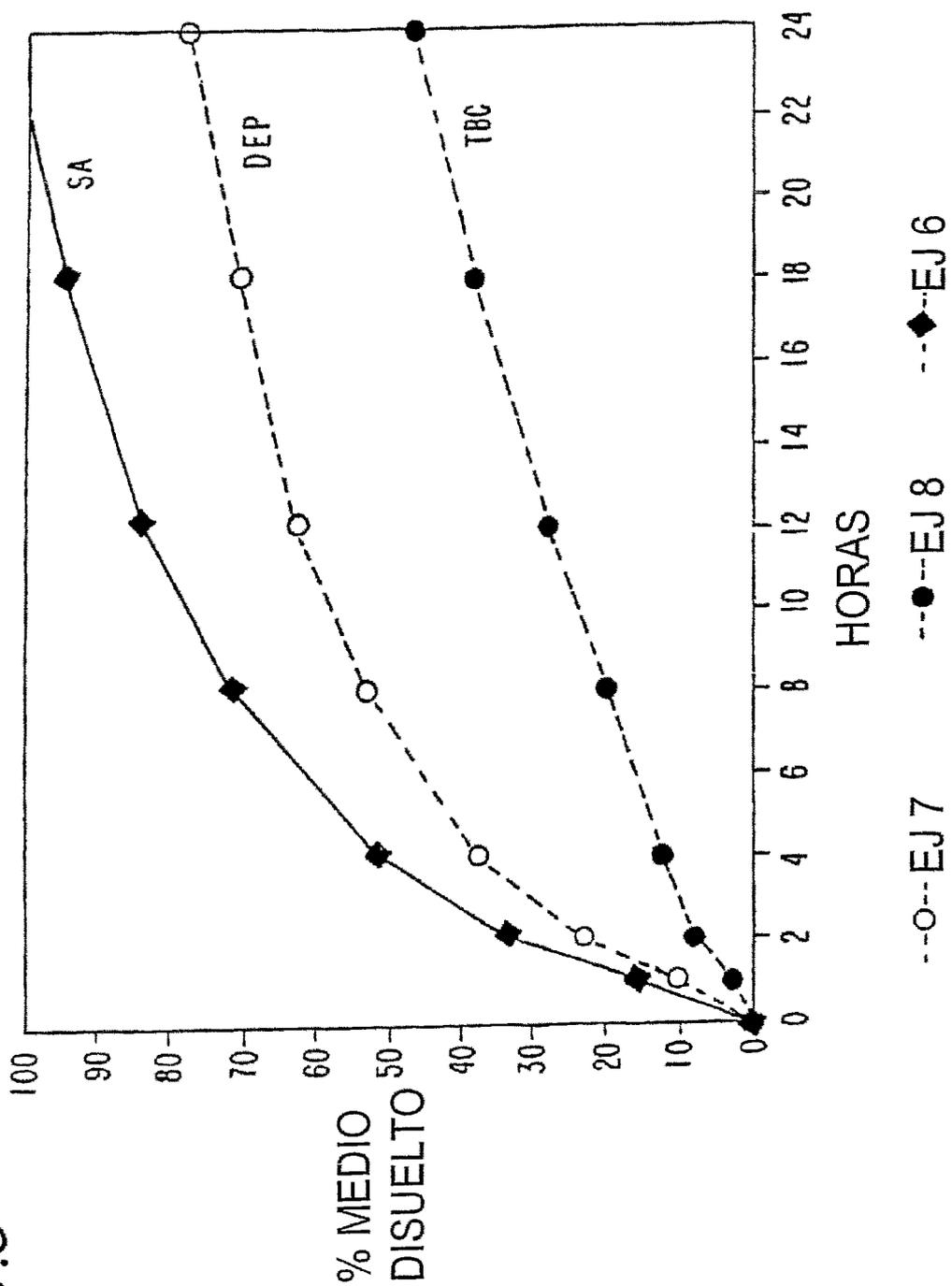


FIG.6

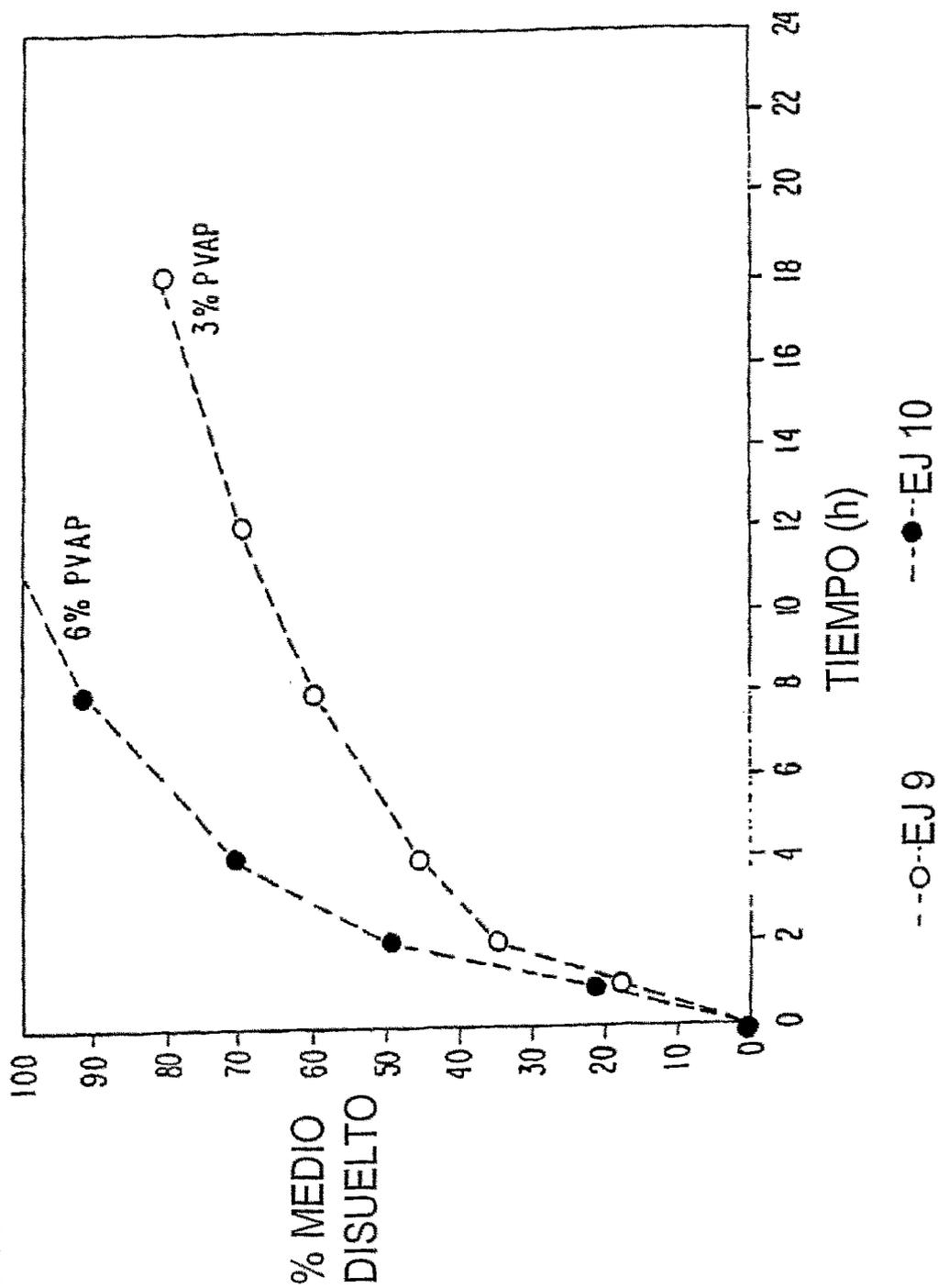
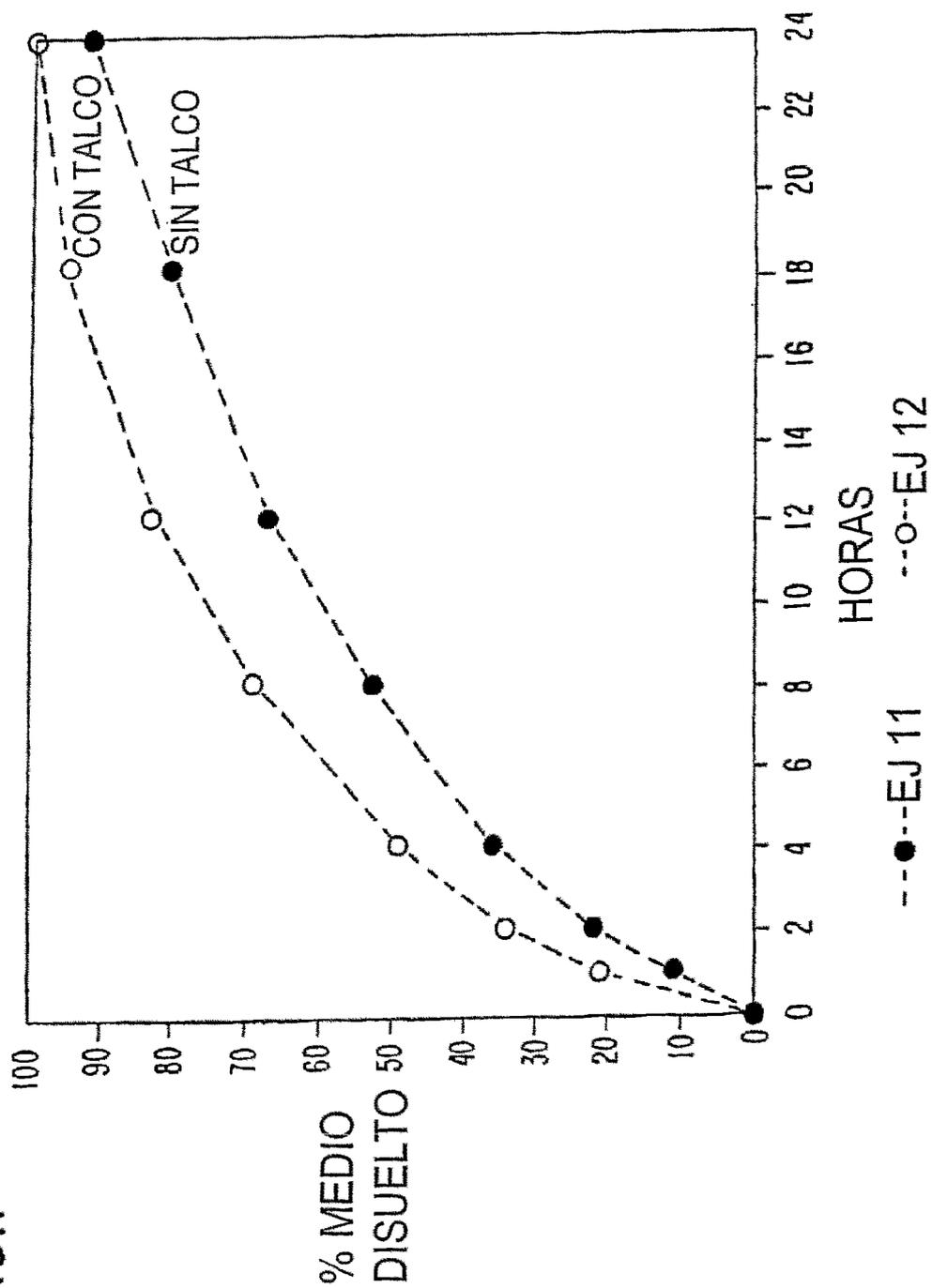
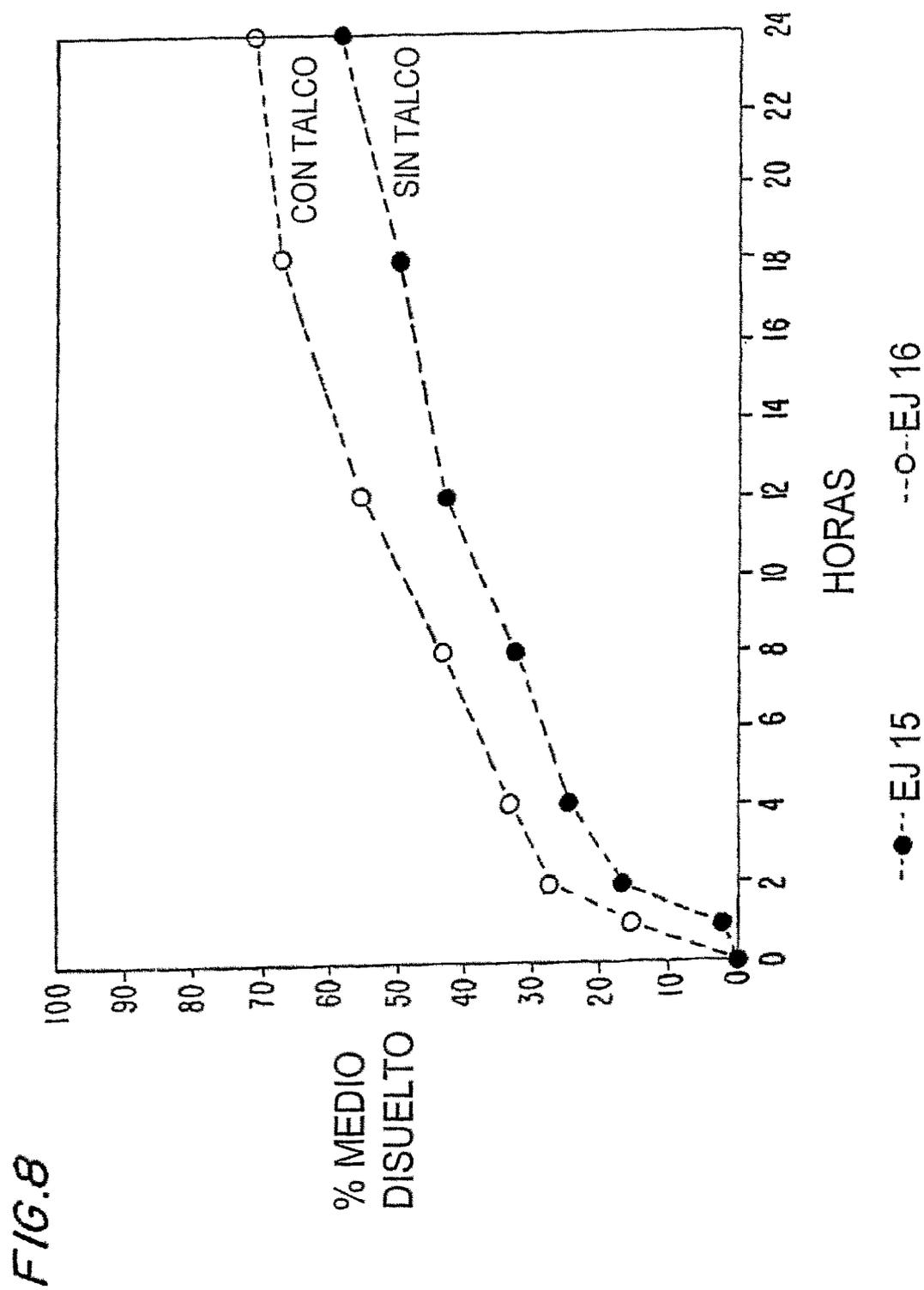


FIG.7





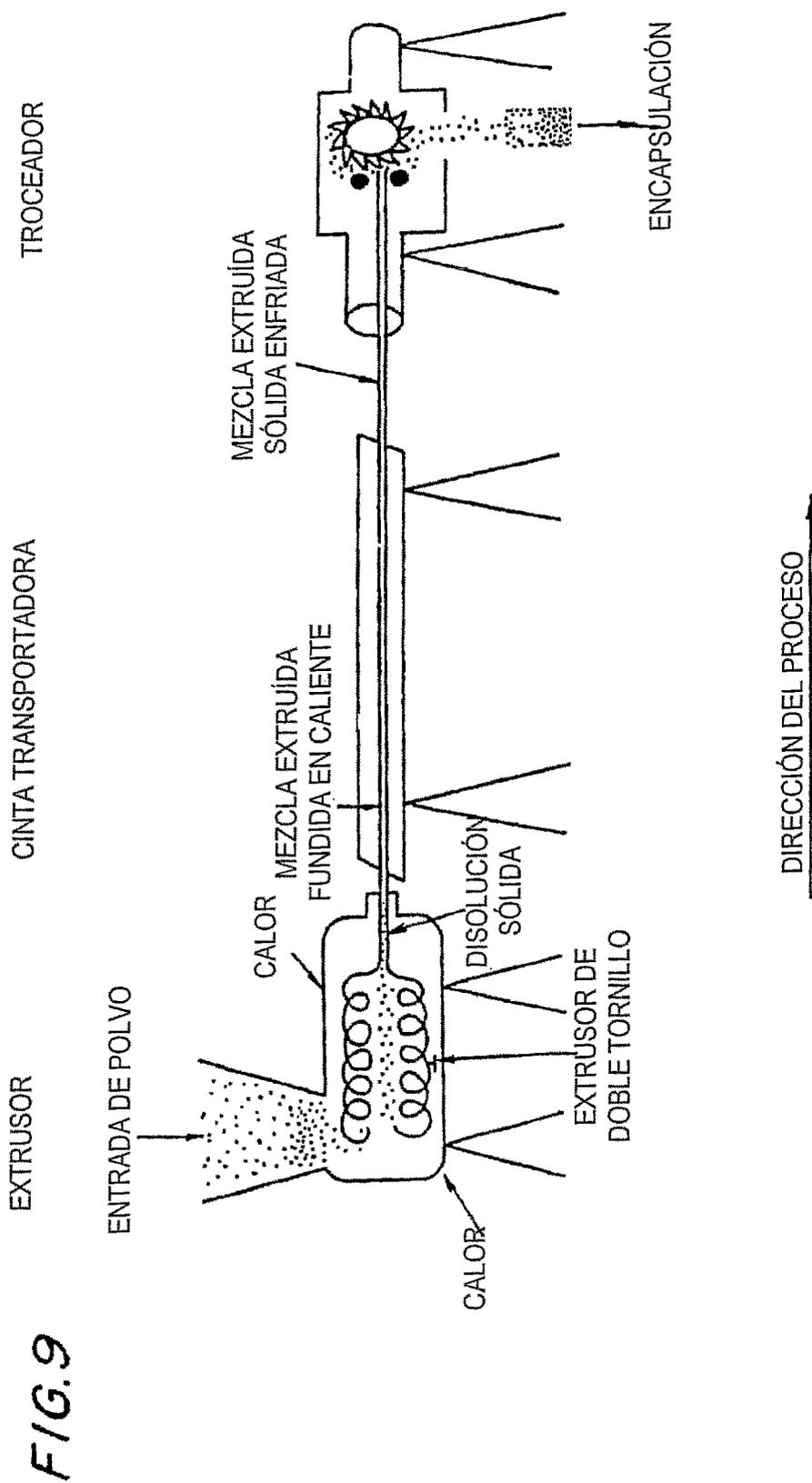


FIG.9

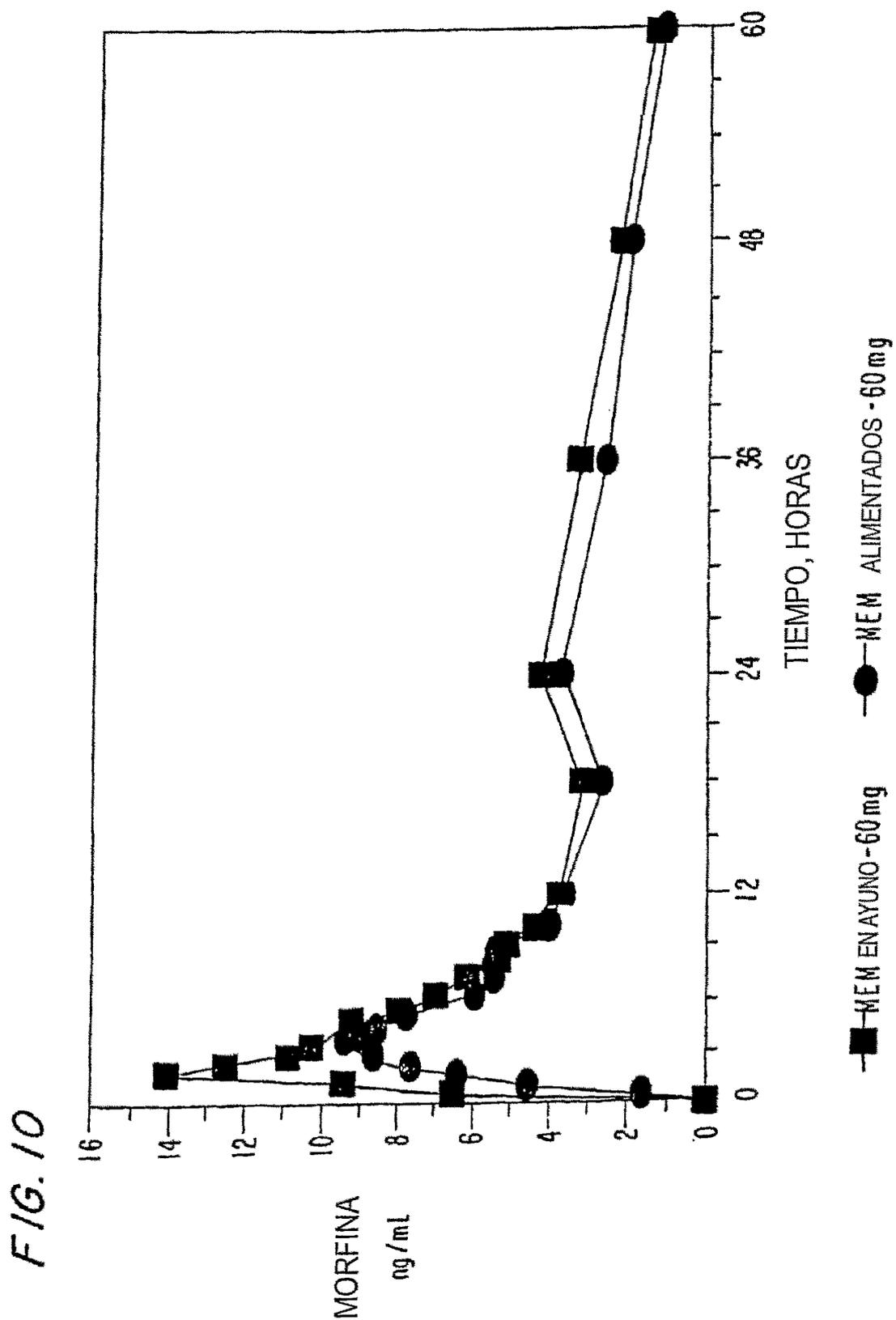


FIG. 11

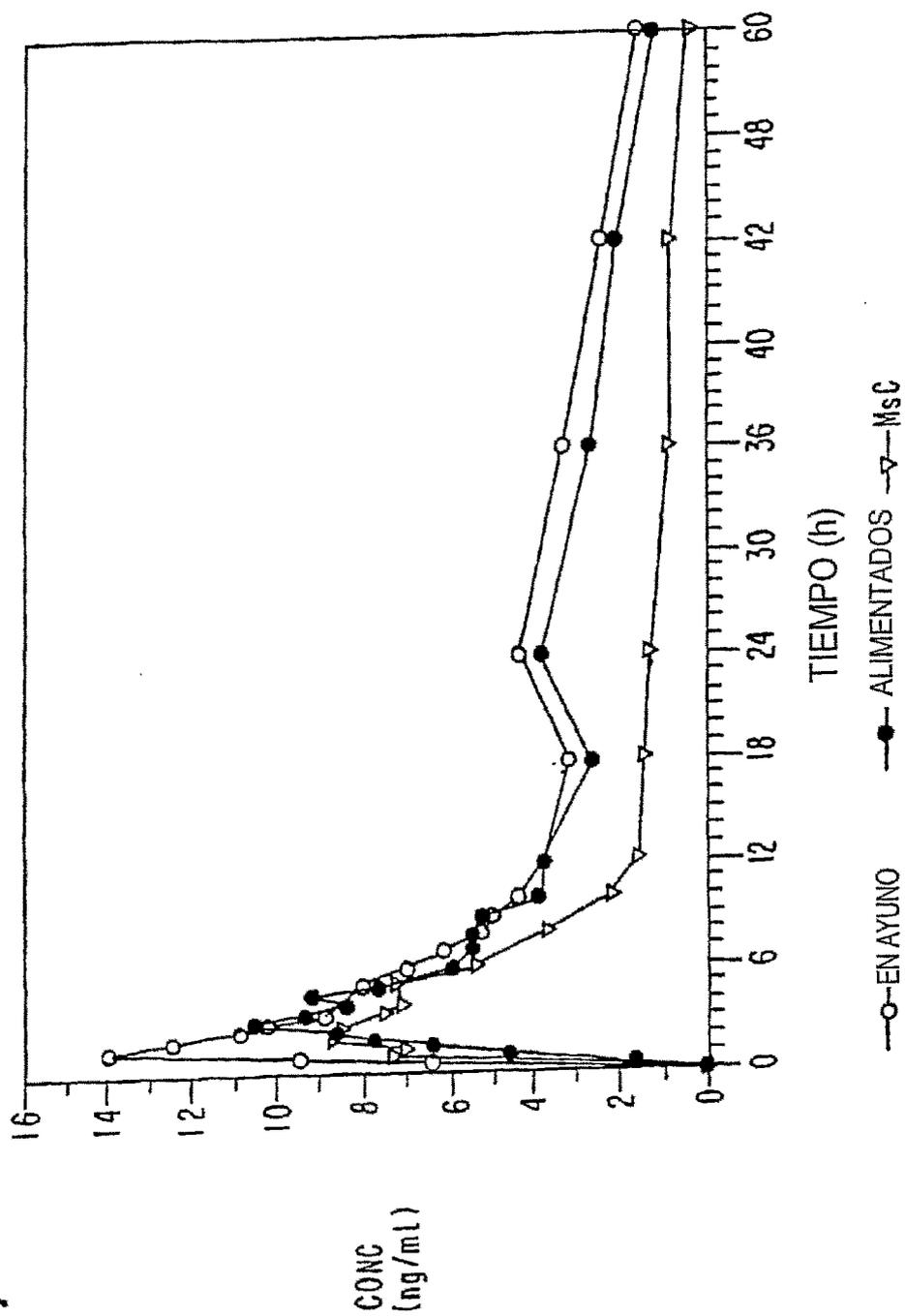


FIG. 12

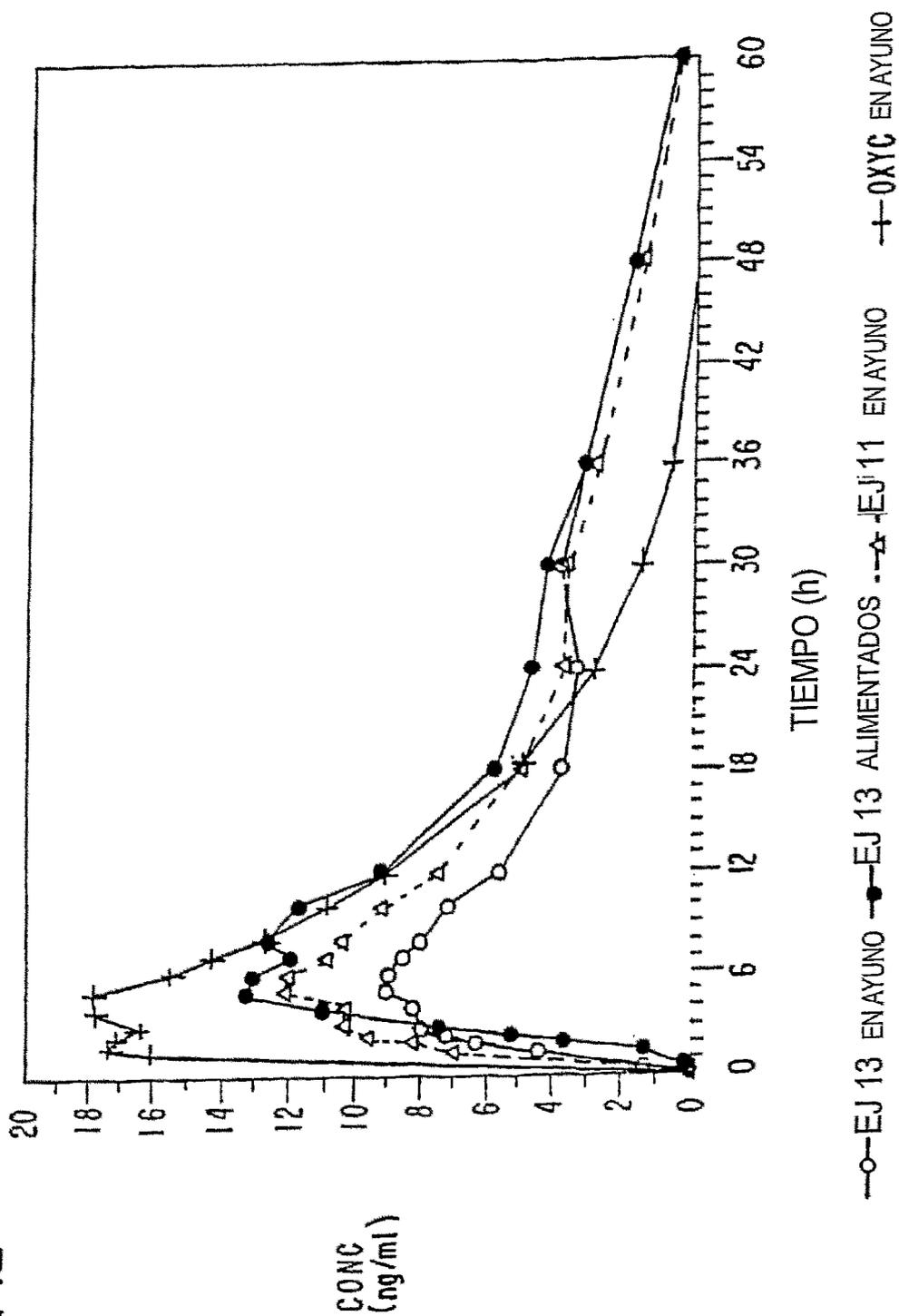


FIG. 13

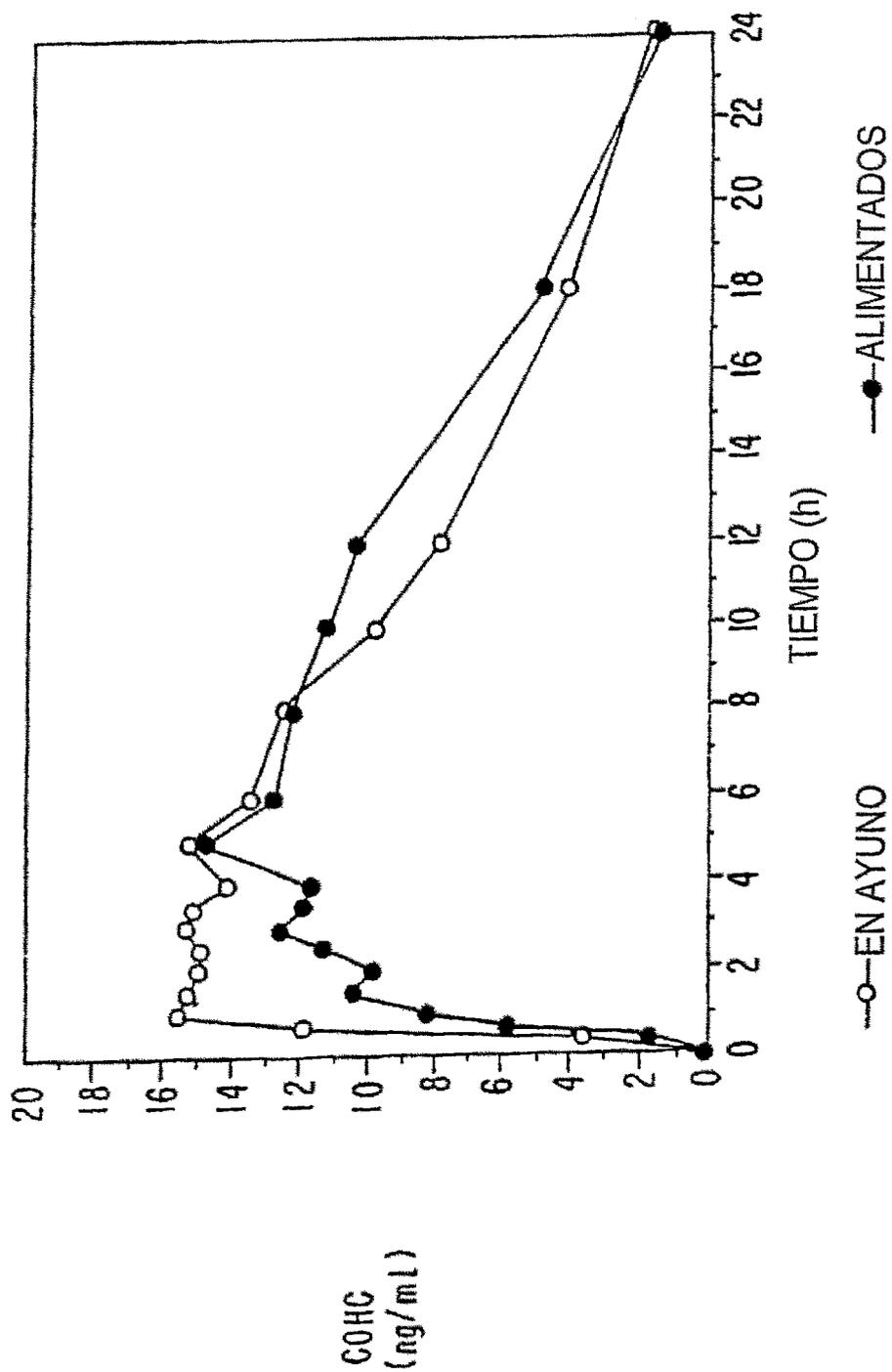


FIG. 14

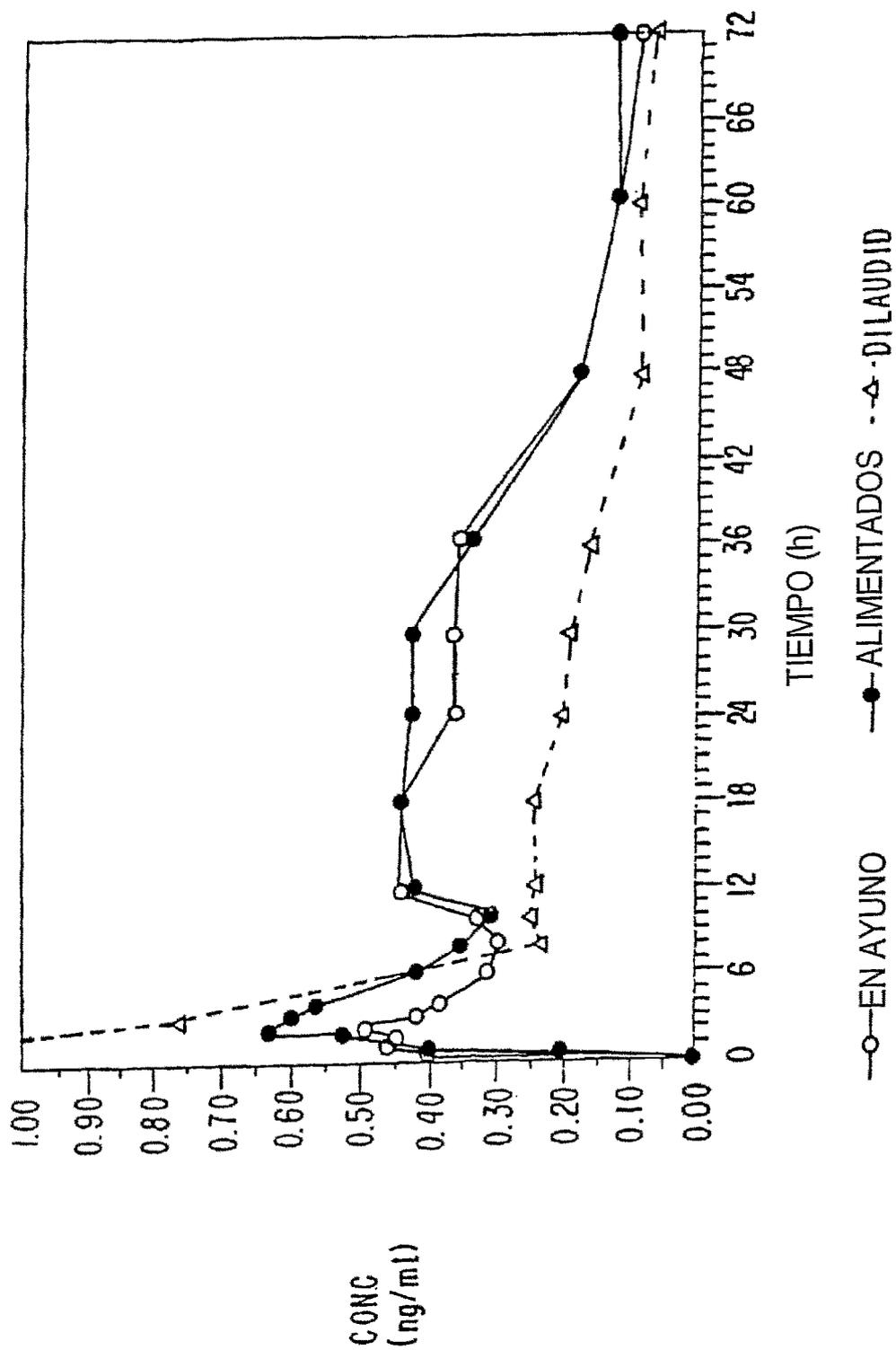


FIG. 15

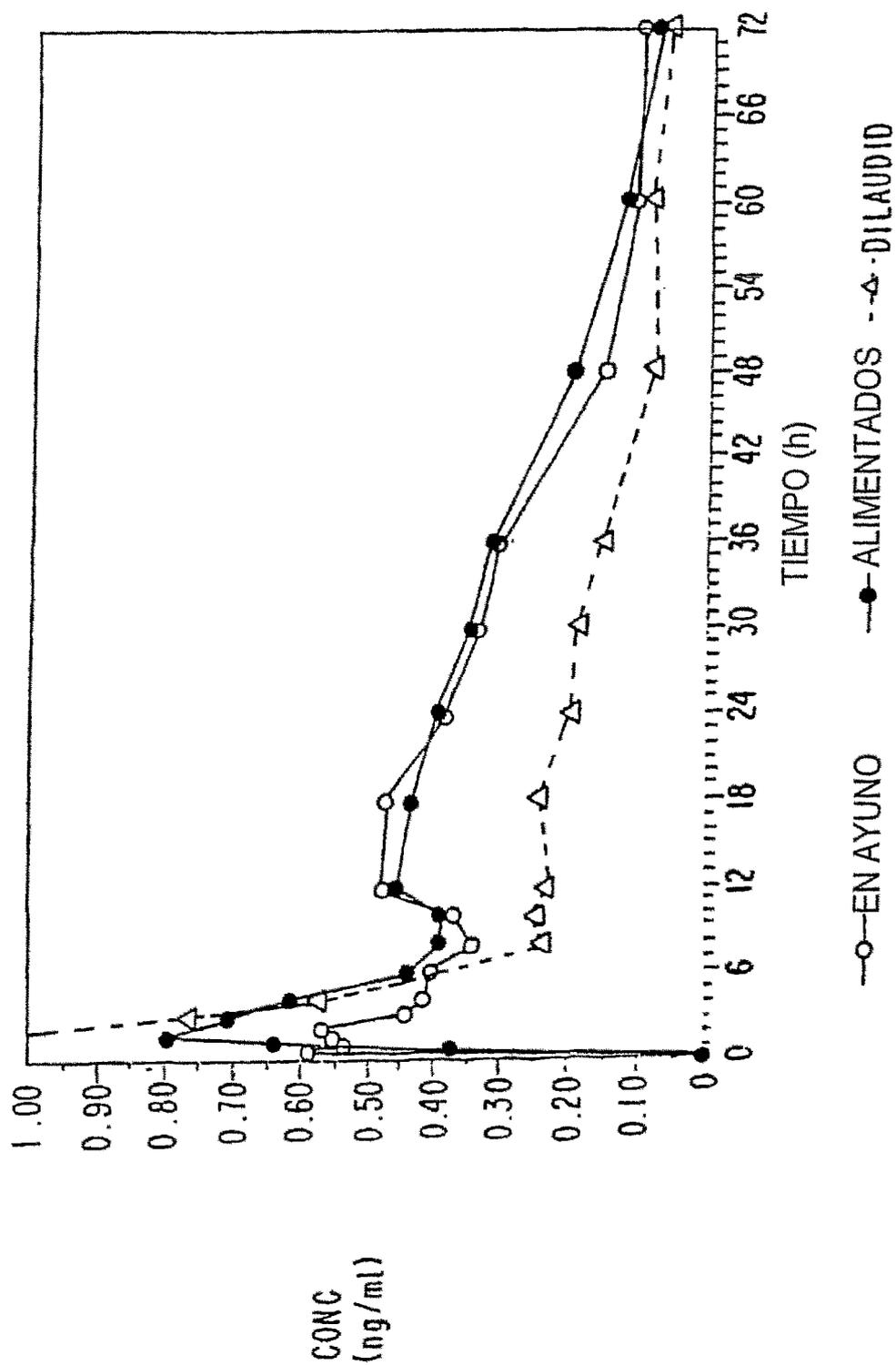


FIG. 16

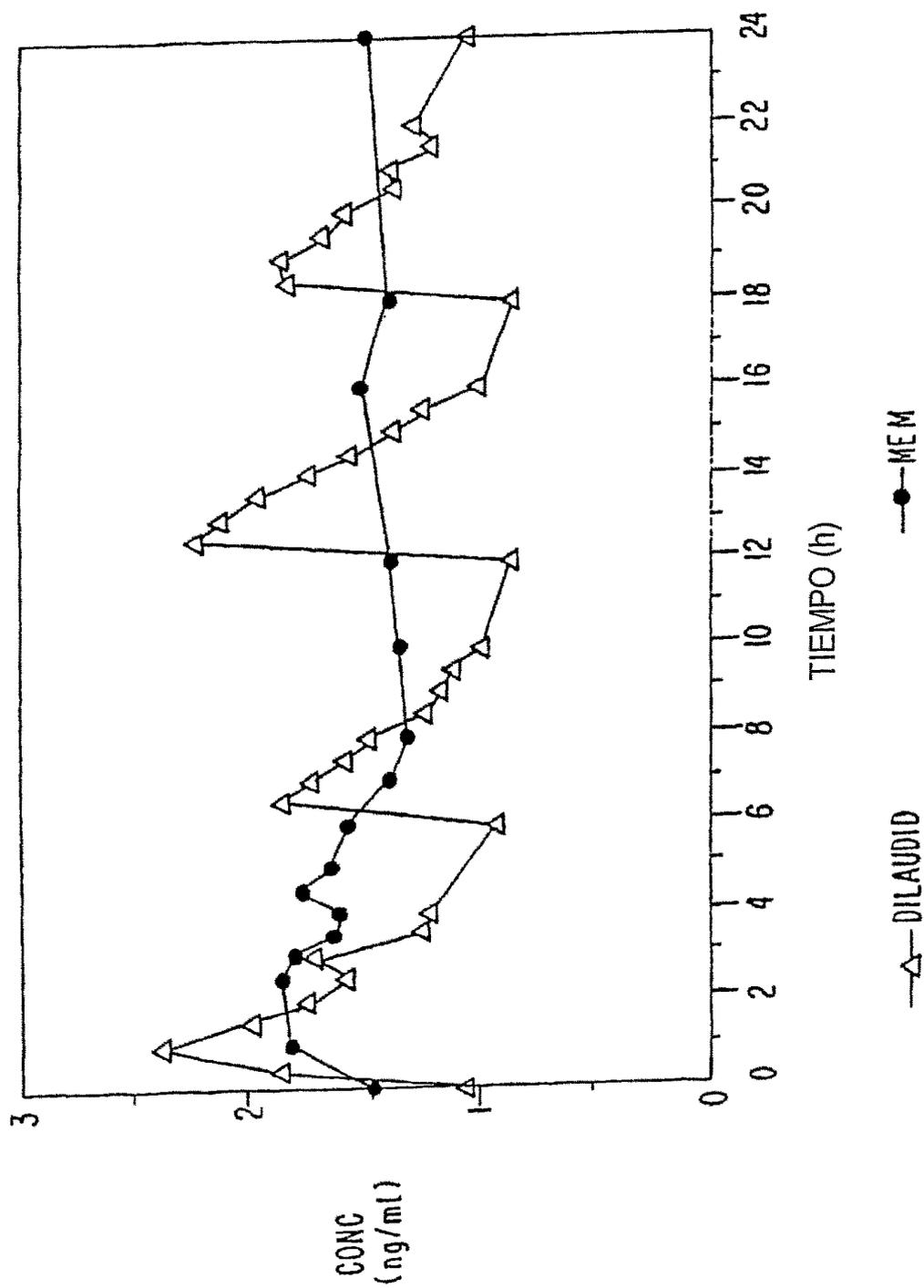


FIG. 17

