

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 994**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/26** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2013 PCT/JP2013/073519**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14034929**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2013 E 13832279 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2893928**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación prolongada de administración oral que contiene clorhidrato de hidromorfona**

30 Prioridad:

**03.09.2012 JP 2012192783**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.04.2019**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)**  
**3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**YADA, SHUICHI;**  
**YANO, HIDEKI;**  
**YOSHIDA, KAZUHIRO y**  
**FUKUI, SACHIKO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 706 994 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

Composición farmacéutica de liberación prolongada de administración oral que contiene clorhidrato de hidromorfona

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación prolongada administrada por vía oral que contiene clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxycodona que muestra fiablemente su principal efecto farmacológico cuando se administra por vía oral una o dos veces al día.

**Antecedentes de la técnica**

10 Las preparaciones de liberación prolongada para el ajuste de concentraciones de sangre de fármacos son altamente útiles en términos de separación entre el principal efecto farmacológico y reacción adversa, mejora en cumplimiento (por ejemplo, número de dosis reducidas por mejora en eficacia prolongada), economía médica, etc. A este respecto, se ha informado de algunas técnicas para preparaciones de liberación prolongada. Mientras tanto, puesto que los compuestos que muestran el principal efecto farmacológico tienen diversas propiedades químicas, se ha dado a conocer algunas técnicas, si bien aún insuficientes, de formulación de preparaciones de liberación prolongada se centran en adaptarse a la diversidad de estos compuestos (véase, por ejemplo, literatura de patente 1-4).

15 Una hidromorfona analgésica narcótica (véase, por ejemplo, literatura no de patente 1) tiene un efecto analgésico potente y muestra un efecto analgésico de 3,5 veces tan fuerte como el de la oxycodona y 5 veces tan fuerte como el de la morfina cuando se administra por vía oral, y 8 veces tan fuerte como la morfina como inyecciones. Además, este fármaco puede administrarse a pacientes que tienen dificultades en tomar dosis aumentadas de fármacos existentes. Por estas razones, el fármaco se usa ampliamente por todo el mundo y también se usa durante una larga duración. La hidromorfona y otra oxycodona analgésica narcótica son conocidas por tolerarse altamente, en comparación con morfina, en términos de reacciones adversas específicas a opioides (estreñimiento, náuseas o vómitos, picor, somnolencia, depresión respiratoria, etc.). La oxycodona es conocida por someterse al metabolismo por el citocromo CYP450 (CYP3A4 o CYP2D6) y, de este modo, se requiere cuidado para su uso combinado con fármacos que inhiben CYP3A4 o CYP2D6. Por otro lado, la hidromorfona inhibe el citocromo CYP450 (CYP3A4 o CYP2D6) menos que la oxycodona, fentanilo y morfina y, ventajosamente, es menos probable que interactúa con fármacos que están metabolizados por CYP. Además, sus metabolitos no tienen efecto analgésico. Por lo tanto, la hidromorfona tiene las siguientes ventajas: por ejemplo, el fármaco puede usarse de forma más segura que la morfina incluso para pacientes con funciones deterioradas del riñón, que sirve como una trayectoria de excreción; el fármaco no muestra acción de liberación de histamina; y el fármaco tiene menos reacción adversa (picor) que la de la morfina.

20 En tratamiento de cáncer, la gestión del dolor es muy importante para mejorar la CDV de los pacientes y también forma una parte significativa del tratamiento. La hidromorfona u oxycodona es un fármaco típico usado en el extranjero en la rotación opiácea para dolor del cáncer y probablemente realiza una gran contribución como fármaco estándar para el control de dolor de pacientes.

35 En general, un problema en el diseño de preparaciones de liberación prolongada para la administración por vía oral es la descarga rápida de la dosis del fármaco cuando la preparación de liberación prolongada se desintegra debido a la tensión mecánica que resulta de la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal superior, motilidad gastrointestinal, etcétera (véase literatura de patente 3). La hidromorfona u oxycodona es un compuesto básico y un fármaco altamente soluble en agua y es, por lo tanto, fácilmente soluble en una solución acuosa neutro tal como un tampón neutro. La descarga rápida de la dosis del analgésico narcótico, sin embargo, tiene el riesgo de convertirse en una reacción adversa letal en algunos casos. Una solución para el problema de la descarga rápida de la dosis es un problema crucial para las preparaciones de liberación prolongada del analgésico narcótico. De acuerdo con resultados de estudio, Palladone(R), una preparación de liberación prolongada previamente conocida de la hidromorfona de analgésico narcótico, se encontró que causaba descarga rápida de la dosis dando como resultado daños en la preparación de liberación prolongada, cuando se toma junto con alcohol (véase, por ejemplo, literatura no de patente 2). Por lo tanto, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) solicitó la retirada de las cápsulas de liberación prolongada de Palladone(R) del mercado (véase, el artículo de prensa del FDA del 13 de julio de 2005). La FDA también advirtió además a los pacientes de que pueden producirse consecuencias letales tomando Palladone(R) con una bebida con alcohol. Frente a estos antecedentes, existe una demanda de una preparación de liberación prolongada resistente al alcohol (composición farmacéutica de liberación prolongada) que contiene un analgésico narcótico tal como hidromorfona u oxycodona como principal farmacéuticamente principio activo sin descarga rápida de dosis posible. El documento US2009/0221621 se refiere a procedimientos de administración de liberación prolongada de opioides, incluida hidromorfona y oxycodona, que muestran propiedades mejoradas con respecto a la coadministración con alcohol acuoso (véase, literatura de patente 4).

55 Lista de citas

Literatura de no patente

Literatura de no patente 1: Expert Opin. Pharmacother., 2010, 11 (7), 1207-1214

Literatura de no patente 2: Drug Development and Industrial Pharmacy, 33: 1101-1111, 2007

Literatura de patente

- 5 Referencia de patente 1: Publicación de Solicitud de Patente japonesa n.º 2006/507216  
Referencia de patente 2: Publicación de Solicitud de Patente japonesa n.º 2004/518676  
Referencia de patente 3: Publicación internacional n.º WO 2011-102504  
Referencia de patente 4: documento US2009/0221621.

## **Sumario de la invención**

### **Problema técnico**

- 10 Un objeto de la presente invención es proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada para su administración por vía oral que contiene clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona como principal farmacéuticamente principio activo, que evita la descarga rápida de la dosis del fármaco causada por tensión mecánica y la presencia de un alcohol, muestra de forma fiable su principal efecto farmacológico cuando se administra por vía oral una o dos veces al día y tiene una estabilidad excelente.

### **Solución al problema**

- 15 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre composiciones farmacéuticas de liberación prolongada para su administración por vía oral que contiene clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona como principal farmacéuticamente principio activo. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende (A) clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona, (B) succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (en lo sucesivo también abreviado como HPMCAS) que tiene un tamaño de mediana ( $D_{50}$ ) de 40  $\mu\text{m}$  o inferior, (C) hidroxipropilcelulosa y (D) un sacárido, en el que la relación de contenido del componente (C) con respecto al componente (B) en peso en la composición, (C)/(B), es de 10/4 a 7/7, puede evitar la descarga rápida de dosis del fármaco en presencia de un alcohol y cumple las propiedades de disolución prolongadas. Los presentes inventores han encontrado además un procedimiento de formulación para evitar la formación de sustancia relacionada que resulta de la descomposición dependiente del tiempo de clorhidrato de hidromorfona en la composición farmacéutica de liberación prolongada durante el almacenamiento de la composición farmacéutica de liberación prolongada. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

### **Efectos ventajosos de la invención**

- 30 La presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada para su administración por vía oral que contiene clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona como principal farmacéuticamente principio activo. La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención tiene una resistencia de comprimido favorable que evita la descarga rápida de la dosis en una solución ácida, bajo tensión mecánica y en presencia de alcohol y tiene propiedades de disolución favorables en una solución neutra. Por lo tanto, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es eficaz para mantener disolución prolongada (liberación) de clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona contenida dentro de la misma desde el duodeno a través del intestino delgado hasta el tracto gastrointestinal inferior. Asimismo, el uso del procedimiento de producción de la presente invención puede evitar un aumento en sustancia relacionada y puede proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada que contiene hidromorfona u oxicodona excelente en estabilidad.

### **Breve descripción de los dibujos**

- [Figura 1] La Figura 1 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de cada una de las preparaciones sólidas de las formulaciones 4 y 5 producidas en el Ejemplo 2 en cada medio de ensayo.
- 45 [Figura 2] La Figura 2 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de cada una de las preparaciones sólidas (comprimidos) de las formulaciones 6 y 7 producidas en el Ejemplo 3 en medio de ensayo complementado y no complementado con alcohol.
- [Figura 3] La Figura 3 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de cada una de las preparaciones sólidas (comprimidos) de las formulaciones 8, 9 y 10 producidas en el Ejemplo 4 en un medio de ensayo (pH 6,8, 900 ml, 37 °C, una velocidad de rotación de pala de 50 rpm).
- 50 [Figura 4] La Figura 4 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de una preparación sólida de la formulación 11 producida en el Ejemplo 5 en cada medio de ensayo.
- [Figura 5] La Figura 5 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de una preparación sólida (comprimido) de la formulación 12 producida en el Ejemplo 6 en medio de ensayo complementado y no complementado con alcohol.
- 55 [Figura 6] La Figura 6 es un diagrama que muestra la disolución dependiente del tiempo de un fármaco (A) a partir de cada uno de los comprimidos de las formulaciones 11 (comprimido puro) y 13 (comprimido recubierto)

producidos en el Ejemplo 7 en cada medio de ensayo.

### **Descripción de las realizaciones**

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

- 5 En la presente invención, "solución ácida" significa un medio de ensayo de disolución ácido usado para la evaluación de las propiedades de disolución en el tracto gastrointestinal superior tal como el estómago. Ejemplos no limitantes del medio de ensayo de disolución ácido pueden incluir: el 1° fluido de ensayo de disolución JP descrito en la Farmacopea japonesa; y ácido clorhídrico de 0,1 N USP, ácido clorhídrico de 0,01 N y Fluido gástrico simulado sin enzima descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos.
- 10 En la presente invención, la "solución neutra" se refiere a un medio de ensayo disolución neutro usado para la evaluación de las propiedades de disolución de fármaco en el intestino delgado, el intestino grueso o similares. Ejemplos no limitantes del medio de ensayo de disolución neutro puede incluir medio de ensayo de disolución (pH 6,8) tal como: el 2° fluido de ensayo de disolución JP y tampón fosfato (pH 6,8) descrito en la Farmacopea japonesa; tampón fosfato USP (pH 6,8) y Fluido intestinal simulado sin enzima descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos; y Solución de tampón de fosfato (pH 6,8) descrita en la Farmacopea europea.

El medio de ensayo de disolución anteriormente mencionado se prepara mediante procedimiento descritos en la farmacopea correspondiente o similares de cada país. Cuando el medio de ensayo de disolución empleado es una solución de tampón, la variación del pH del medio de ensayo se encuentra preferentemente dentro de  $\pm 0,05$  de pH definido para cada medio de disolución.

- 20 Ejemplos del procedimiento de pala que usan un medio de disolución ácido para la evaluación de las propiedades de disolución de la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención en el tracto gastrointestinal superior puede incluir un procedimiento en el que se lleva a cabo un ensayo de disolución por el procedimiento de pala a velocidades de rotación de 50 rpm y 200 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C durante 2 horas en ácido clorhídrico de 0,1 N (900 ml). Como se ha descrito anteriormente, la hidromorfona u oxicodona en la preparación presenta el problema de descarga rápida de dosis del fármaco cuando la preparación se desintegra debido a la tensión mecánica que resulta de la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal superior, motilidad gastrointestinal y similares. La relación de disolución de porcentaje promedio (valor en la velocidad de rotación de 200 rpm en el procedimiento de pala / valor en la velocidad de rotación de 50 rpm en el procedimiento de pala) de la hidromorfona es preferentemente de 2,0 o inferior, más preferentemente de 1,5 o inferior, después de un ensayo de disolución de 2 horas en condiciones ácidas.

- 25 Ejemplos del procedimiento de pala que usan un medio de disolución neutro para la evaluación de las propiedades de disolución en la región neutra de la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención pueden incluir un procedimiento en el que se lleva a cabo un ensayo de disolución mediante el procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C en tampón de fosfato (pH 6,8; 900 ml). La disolución de porcentaje promedio de la hidromorfona u oxicodona en el medio de ensayo de disolución es preferentemente una velocidad de disolución que excede el 85 % dentro de las 24 horas después del inicio del ensayo de disolución. Además, la composición farmacéutica de liberación sostenida muestra más preferentemente una disolución de porcentaje promedio de hidromorfona u oxicodona del 50 % o inferior en 2 horas después del inicio del ensayo de disolución y superior al 85 % dentro de las 24 horas después del inicio del ensayo de disolución.

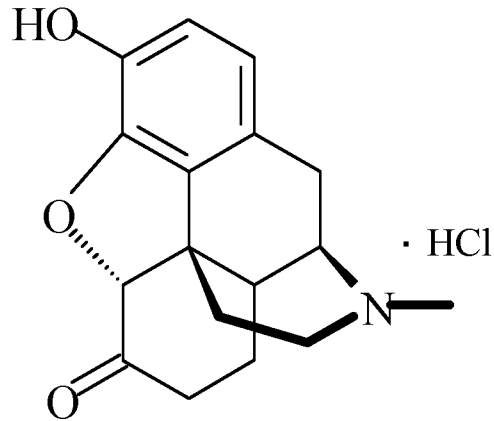
- 40 El ensayo de disolución de la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención en la presencia de un alcohol se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de pala usando un medio de disolución ácido que contenía un 40 % de etanol. Como para la disolución de hidromorfona u oxicodona en el medio de disolución ácido que contiene el 40 % de etanol, la diferencia en la disolución de porcentaje promedio de hidromorfona u oxicodona a partir del medio de disolución ácido correspondiente libre de etanol puede ser del 25
- 45 % o inferior y preferentemente del 20 % o inferior, más preferentemente del 15 % o inferior. Además, la relación de disolución de porcentaje promedio (medio de disolución ácido que contiene el 40 % de etanol / medio de disolución ácido) de hidromorfona u oxicodona es preferentemente 2,0 o inferior, más preferentemente de 1,5 o inferior, en el medio de ensayo de disolución después de 2 horas.

- 50 La concentración del fármaco en una solución puede medirse usando las condiciones (medio de ensayo, velocidad de agitación y tiempo de medición) que se muestran en los Ejemplos que se describen más adelante. En el ensayo de disolución, la concentración de hidromorfona u oxicodona en el medio de ensayo de disolución puede calcularse usando el procedimiento de HPLC o similares para calcular la disolución de porcentaje promedio y tiempo de disolución de hidromorfona u oxicodona a partir de la preparación sólida.

- 55 Tal como se utiliza en el presente documento, "disolución de porcentaje promedio" se refiere a los valores de disolución de porcentaje promedios obtenidos a partir de al menos 2, preferentemente 6, más preferentemente 12 muestras de preparación sólida para cada tipo de preparación sólida.

El clorhidrato de hidromorfona que se usa como el "componente (A)" de acuerdo con la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 1]

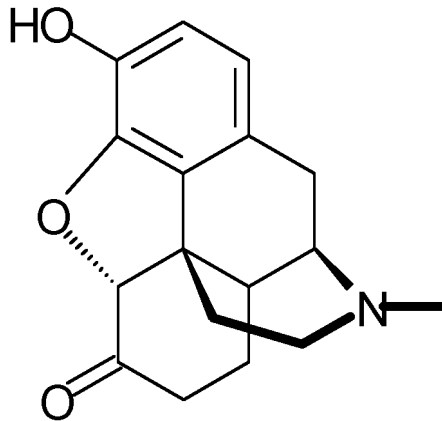


( I )

Su forma libre (base libre) es hidromorfona (INN) representada por la siguiente fórmula (Ia):

5

[Fórmula 2]

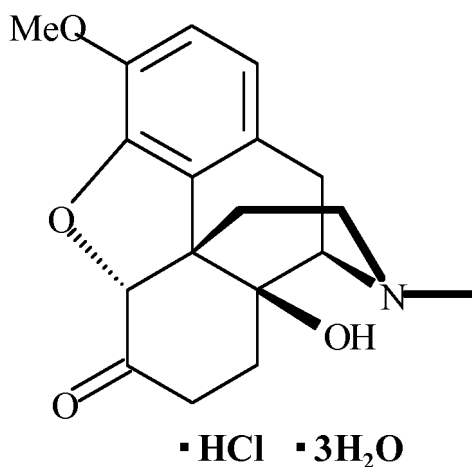


( Ia )

que también se denomina dihidromorfina. El nombre sistemático de IUPAC es 17-metil-3-hidroxi-4,5 $\alpha$ -epoximorfina-6-ona. La hidromorfona es un derivado de la morfina y este compuesto se clasifica como un analgésico narcótico para el dolor neuropático que actúa sobre receptores  $\mu$  de opioides.

10 El hidrato de clorhidrato de oxycodona que se usa como el "componente (A)" de acuerdo con la presente invención es clorhidrato de oxycodona (INN) o hidrato de clorhidrato de oxycodona (JAN; Farmacopea Japonesa) representada por la siguiente fórmula (II):

[Fórmula 3]

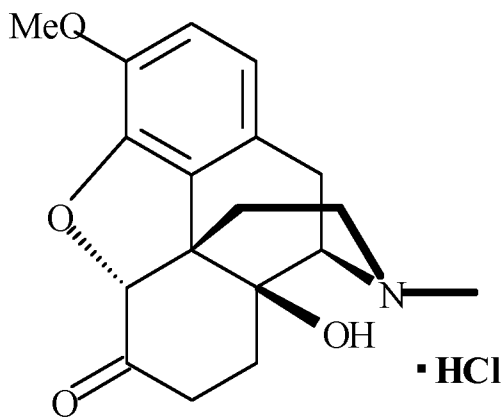


( II )

5 Su nombre químico es trihidrato de monohidrato de (5R)-4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona. Este compuesto, como con la morfina, se clasifica como un analgésico narcótico para el dolor neuropático que actúa sobre receptores  $\mu$  de opioides.

Su forma anhidrida se representa por la siguiente fórmula (IIa):

[Fórmula 4]



( IIa )

10 El succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) (B)" de acuerdo con la presente invención es conocido como una base de polímero que muestra propiedades de disolución dependientes de pH usadas en el campo farmacéutico. Las bases de polímero dependientes de pH pueden clasificarse como bases de recubrimiento entéricas y bases solubles gástricas. En la presente invención, es preferente una base de rerecubrimiento entérica por su función en la preparación de liberación prolongada debido a que una base de recubrimiento entérico es difícilmente soluble en un entorno de pH tal como el estómago y se disuelve gradualmente en un entorno neutro tal como el intestino delgado o el intestino grueso.

15 El "HPMCAS (B)" de acuerdo con la presente invención se vende, por ejemplo, por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. as AQOAT (nombre comercial). HPMCAS (B) está disponible como grados tales como LF, MF, HF, LG, MG y HG basándose en las propiedades de disolución de pH o tamaños de partícula. El HPMCAS de grado LF (pH  $\geq$  5,5; de acuerdo con los Excipientes farmacéuticos japoneses) es preferente.

20 El tamaño de partícula del HPMCAS (B) de la presente invención es D<sub>50</sub> de 40  $\mu$ m o inferior, preferentemente D<sub>50</sub> de 20  $\mu$ m o inferior, más preferentemente D<sub>50</sub> de 10  $\mu$ m o inferior, en términos de su tamaño de partícula promedio

(tamaño de mediana estadística). Además, su 90 % de tamaño de partícula acumulativo  $D_{90}$  en el que la fracción acumulativa de las partículas es del 90 % es preferentemente de 20  $\mu\text{m}$  o inferior. Cuando se usa HPMCAS, la cantidad de HPMCAS que se añade es preferentemente del 5 al 75 % en peso, más preferentemente del 10 al 60 % en peso, de la composición.

- 5 La "hidroxipropilcelulosa (HPC) (C)" que puede usarse en la presente invención está comercialmente disponible. De acuerdo con, por ejemplo, el catálogo de Nippon Soda Co., Ltd., pueden obtenerse dos tipos que difieren en tamaño de partícula: un producto común (tasa de pase de tamiz de malla 40 del 99 %, 400 micrómetros o inferior) y un polvo fino (tasa de pase de tamiz de malla 100 del 99 %, 150 micrómetros o inferior). El producto común es adecuado para la granulación húmeda, mientras que el polvo fino es adecuado para su compresión directa o granulación en seco.
- 10 Grados de viscosidad disponibles de HPC [valor de viscosidad (mPa·s) en concentración de HPC del 2 % y 20 °C] para cada tamaño de partícula son SSL (2,0 a 2,9), SL (3,0 a 5,9), L (6,0 a 10), M (150 a 400) y H (1000 a 4000) en orden ascendente de viscosidad.

- 15 La "hidroxipropilcelulosa (en lo sucesivo, también abreviada como HPC) (C)" tiene preferentemente un tamaño de partícula que se corresponde con el polvo fino (tasa de pase de tamiz de malla 100 del 99 %, 150 micrómetros o inferior) y una viscosidad que se corresponde al grado M (de 150 a 400 mPa·s) o H (de 1.000 a 4.000 mPa·s). Asimismo, la HPC puede usarse como aglutinante para la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención. Cuando se usa HPC como aglutinante, esta HPC se disuelve normalmente en agua o un disolvente orgánico tal como un alcohol y se usa como una solución. En este caso, un tamaño de partícula que se
- 20 corresponde con el producto común es aceptable para la hidroxipropilcelulosa, y su viscosidad es preferentemente una que se corresponde con los grados L (6,0 a 10,0), SL (3,0 a 5,9) y SSL (2,0 a 2,9), más preferentemente grado SL (3,0 a 5,9).

El "sacárido (D)" de acuerdo con la presente invención es preferentemente lactosa o un alcohol de azúcar.

- 25 La lactosa de la presente invención abarca todos los hidratos de lactosa y anhídridos de lactosa. Es preferente un hidrato de lactosa. El alcohol de azúcar es preferentemente manitol, xilitol y eritritol, particularmente preferentemente manitol.

- 30 La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende (A) clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona, (B) la HPMCAS que tiene un tamaño con mediana estadística ( $D_{50}$ ) de 40  $\mu\text{m}$  o inferior, (C) hidroxipropilcelulosa (HPC) y (D) un sacárido, en el que la relación de contenido del componente (C) con respecto al componente (B) en peso en la composición, (C)/(B), es de 10/4 a 7/7. La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede contener adicionalmente un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente de coloración, un agente de pulimiento, etc., siempre y cuando los efectos de la presente no se vean perjudicados.

- 35 Ejemplos del excipiente de acuerdo con la presente invención incluyen: derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón gelatinizado, dextrina, almidón de carboximetilo y carboximetil almidón sódico; almidón pregelatinizado; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa, carmelosa de calcio, croscarmelosa y croscarmelosa de sodio; goma arábiga; dextrano; pululano; derivados de silícico tales como ácido silícico anhídrido ligero, silicato cálcico, hidrato de ácido silícico, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio; derivados de fosfato tales como fosfato dicálcico; derivados de cloro tales como cloro sódico; derivados de carbonato tales como carbonato de calcio; derivados de sulfato tales como sulfato de calcio; y mezclas de los mismos.
- 40

- 45 Ejemplos del desintegrante de acuerdo con la presente invención incluyen ácido adípico, ácido algínico, almidón gelatinizado, carboximetil almidón sódico, dióxido de silicio hidroso, citrato cálcico, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, estearato de calcio, almidón de maíz, polvo de tragacanto, almidón de patata, almidón de hidroxipropilo, almidón pregelatinizado, fumarato de monosodio, ácido cítrico anhídrido y dihidrogenfosfato de calcio.

- 50 Ejemplos del aglutinante de acuerdo con la presente invención incluyen polvo de jarobe de maltosa, goma arábiga, polvo de goma arábiga, alginato de sodio, éster de alginato de propilenglicol, polvo de gelatina hidrolizada, ácido silícico anhídrido ligero de almidón hidrolizado, fructosa, dióxido de silicio hidroso, polvo de ágar, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, harina de trigo, almidón de trigo, harina de arroz, almidón de arroz, resina de acetato de polivinilo, ftalato acetato de celulosa, sulfosuccinato de sodio de dioctilo, aminoacetato de dihidroxialuminio, tartrato de potasio sódico, agua, éster de ácido graso de sacarosa, gelatina purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, almidón, almidón de maíz, tragacanto, polvo de tragacanto, glicerina concentrada, almidón de patata, almidón de hidroxipropilo, copolímeros de acetato de vinil vinilpirrolidona, butóxido de piperonilo, glucosa, almidón pregelatinizado, pululano, alcohol de polivinilo (producto completamente saponificado), alcohol de polivinilo (producto parcialmente saponificado), polifosfato sódico, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 55

Ejemplos del agente fluidizante de acuerdo con la presente invención pueden incluir dióxido de silicio hidroso, ácido

silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, fosfato terciario cálcico, talco, almidón de maíz y aluminometasilicato de magnesio.

5 Ejemplos del lubricante de acuerdo con la presente invención incluyen grasa de cacao, cera de carnauba, dióxido de silicio hidroso, gel de hidróxido de aluminio seco, éster de ácido graso de glicerina, silicato de magnesio, ácido silícico anhídrido ligero, aceite endurecido, silicato de aluminio sintético, cera de abeja blanca, óxido de magnesio, tartrato de potasio sódico, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, alcohol estearílico, estearato de polioxil 40, cetanol, aceite endurecido de soja, gelatina, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, almidón de maíz, almidón de patata, fumarato de sodio de estearilo, cera de abejas, aluminato de metasilicato de magnesio, laurato sódico y sulfato de magnesio.

10 Ejemplos de la base de recubrimiento de acuerdo con la presente invención incluyen bases de recubrimiento de azúcar, bases de recubrimiento de película soluble en agua, bases de recubrimiento de película entéricas y bases de recubrimiento de película de liberación prolongada. Se usa sacarosa como una base de recubrimiento de azúcar. Como alternativa, una o dos o más bases de recubrimiento de azúcar seleccionadas entre talco, carbonato de calcio precipitado, fosfato cálcico, sulfato cálcico, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, pululano, etc. pueden usarse solas o en combinación. Ejemplos de bases de recubrimiento de película soluble en agua incluyen, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros sintéticos tales como acetal dietilaminoacetato de polivinilo, copolímeros de aminoalquil metacrilato, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo y copolímero de alcohol de polivinilo; y polisacáridos tales como pululano. Ejemplos de bases de recubrimiento de película entéricas incluyen, derivados de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa de carboximetilo y ftalato acetato de celulosa; derivados de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico; y productos naturales tales como goma laca. Ejemplos de bases de recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen, derivados de celulosa tales como etilcelulosa; y derivados de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo y emulsiones de copolímero de metacrilato de acrilato-metilo. Pueden mezclarse dos o más de estas bases de recubrimiento en una relación apropiada para su uso. Si es necesario, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede contener adicionalmente aditivos farmacológicamente aceptables adecuados tales como plastificantes, excipientes, lubricantes, agentes secuestrantes, agentes de coloración y antisépticos.

20 25 30 Ejemplos del agente de coloración de acuerdo con la presente invención pueden incluir sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio, esencia de naranja, óxido de hierro marrón,  $\beta$ -caroteno, óxido de hierro negro, food blue n.º 1, food blue n.º 2, food red n.º 2, food red n.º 3, food red n.º 102, food yellow n.º 4 y food yellow n.º 5.

35 Ejemplos del agente de pulimento de acuerdo con la presente invención incluyen cera de carnauba, aceite endurecido, una resina de acetato de polivinilo, cera de abeja blanca, óxido de titanio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de polioxil 40, estearato de magnesio, goma laca purificada, mezcla de parafina purificada/cera de carnauba, cetanol, talco, hoja de aluminio coloreada, goma laca blanca, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abejas, monoestearato de glicerina y colofonia.

40 No se impone ninguna limitación particular en la forma de dosificación de la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención, siempre y cuando la preparación sólida de la misma puede administrarse por vía oral al sujeto. Sin embargo, un comprimido o gránulos son preferentes, con un comprimido siendo más preferido.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá otra realización de la presente invención.

45 La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende (A) clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona, (B) succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) que tiene un tamaño de mediana ( $D_{50}$ ) de 40  $\mu\text{m}$  o inferior, (C) hidroxipropilcelulosa (HPC) y (D) un sacárido, en el que la relación de contenido del componente (C) con respecto al componente (B) en peso en la composición, (C)/(B), es de 10/4 a 7/7, obteniéndose la composición farmacéutica de liberación prolongada mezclando estos componentes y un aditivo opcionalmente añadido, seguido por moldeado.

50 55 La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede producirse mediante: la mezcla de los componentes (A), (B), (C) y (D) y un aditivo añadido, seguido por moldeado; la mezcla de los componentes (A), (B), (C) y (D) y un aditivo añadido, seguido por granulación en seco para producir gránulos (producto granulado) y moldeando los gránulos producidos (producto granulado) para producir un comprimido; o producir gránulos (producto granulado) a partir de los componentes (B), (C) y (D), añadiendo los componentes (A) y (D) y un aditivo a los gránulos (producto granulado) y mezclándolos, seguido por moldeado. Para el moldeado, preferentemente, se añade un lubricante como aditivo a los polvos o gránulos mezclados y se mezclan con este, seguido por moldeado por compresión. En este caso, el lubricante es preferentemente estearil fumato de sodio o estearato de magnesio. La presente invención también abarca una forma recubierta de una preparación obtenida mezclando los componentes (A), (B), (C) y (D) y un aditivo añadido seguido por moldeado. Puede usarse un



componente que contiene el componente (B) en el recubrimiento.

El contenido del componente (A) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente del 0,3 al 30 % en peso del "clorhidrato de hidromorfona" en términos de una forma libre de hidromorfona (Ia) o del 0,3 al 30 % en peso de "hidrato de clorhidrato de oxycodona" en término de una forma anhidrida de clorhidrato de oxycodona (IIa).

5

La forma preferente de las "HPMCAS" usada como el componente (B) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención tal como se ha mencionado anteriormente. El grado de la HPMCAS es preferentemente HF, MF o LF, más preferentemente LF.

La HPMCAS usada como el componente (B) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención muestra un tamaño de partícula promedio ( $D_{50}$ ) de 40  $\mu\text{m}$  o inferior y preferentemente tiene un  $D_{50}$  de 20  $\mu\text{m}$  o inferior, más preferentemente  $D_{50}$  de 10  $\mu\text{m}$  o inferior. Además, su 90 % de tamaño de partícula acumulativo  $D_{90}$  en el que la fracción acumulativa de las partículas es del 90 % es preferentemente de 20  $\mu\text{m}$  o inferior.

10

En la presente memoria descriptiva, el término " $D_{50}$ " se refiere al tamaño de partícula que se corresponde con el valor medio de una curva de distribución acumulativa determinada usando un metro de tipo difracción láser HELOS (Japan Laser Corp.), es decir, un tamaño con mediana estadística. Asimismo, en la presente memoria descriptiva, el término " $D_{90}$ " se refiere a un tamaño de partícula que se corresponde con el 90 % de la curva de distribución acumulativa determinada usando el HELOS. Por ejemplo, El  $D_{90}$  de 20  $\mu\text{m}$  significa que el 90 % de los polvos medidos tienen un tamaño de partícula de 20  $\mu\text{m}$  o inferior y el restante 10 % tiene un tamaño de partícula superior a 20  $\mu\text{m}$ .

15

El contenido del componente (B) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente del 5 al 75 % en peso, más preferentemente del 10 al 60 % en peso.

20

La "hidroxipropilcelulosa (HPC)" usada como el componente (C) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente un polvo fino (tasa de pase de tamiz de malla 100 del 99 %) o grado M (viscosidad: de 150 a 400 mPa·s) o H (viscosidad: de 1.000 a 4.000 mPa·s).

25

El contenido del componente (C) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente del 5 al 75 % en peso, más preferentemente del 10 al 60 % en peso.

La relación de contenido del componente (C) con respecto al componente (B) en peso en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención, (C)/(B), es de 10/4 a 7/7, más preferentemente de 10/4 a 8/6.

30

Una forma de envase general disponible en uso médico puede usarse para la preparación de acuerdo con la presente invención. Específicamente, ejemplos del mismo incluyen envases de botellas de plástico, envases en viales y envases PTP. La forma de envasa puede usarse en combinación con un desecante o deoxidante. Ejemplos del desecante pueden incluir zeolita sintética (Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd.). Ejemplos del deoxidante pueden incluir Pharmakeep(R) (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.).

35

Además, en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención, se usa HPC como el componente (C) y también puede usarse como aglutinante. La HPC usada como aglutinante puede ser un polvo fino o un producto común y no queda limitada por la viscosidad, siempre y cuando puede usarse como aglutinante. Grado L (de 6,0 a 10,0 mPa·S), SL (3,0 a 5,9 mPa·S), SSL (2,0 a 2,9 mPa·S), o similares es preferente, con el grado SL siendo más preferente.

40

El "sacárido" usado como el componente (D) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente lactosa o un alcohol de azúcar. La lactosa puede ser un hidrato de lactosa o un anhídrido de lactosa y es preferentemente un hidrato de lactosa. El alcohol de azúcar es preferentemente manitol, xilitol o eritritol, más preferentemente manitol.

45

El contenido del componente (D) en la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente del 2 al 40 % en peso.

La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede contener adicionalmente un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un agente fluidizante, un lubricante, un agente de coloración, un agente de pulimiento, etc., siempre y cuando los efectos de la presente no se vean perjudicados.

50

El (Procedimiento A) y (Procedimiento B) proporcionados a continuación pueden adoptarse como procedimientos para producir la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención. En lo sucesivo en el presente documento, se describirán estos procedimientos.

(Procedimiento A)

El procedimiento de producción usado es un procedimiento de compresión directo que implica el mezclado de los

componentes (A) a (D), seguido por moldeado o un procedimiento que implica el mezclado de los componentes (A) a (D), seguido por granulación en seco y posterior moldeado. El mezclado, granulación y moldeado se pueden llevar a cabo usando un procedimiento bien conocido en la técnica. Para el moldeado, preferentemente, se mezcla un lubricante como aditivo con los polvos o gránulos, seguido por moldeado por compresión. En este caso, el lubricante es preferentemente estearil fumato de sodio o estearato de magnesio. El componente (A) puede pulverizarse con un pulverizadores y usarse. La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede estar recubierta. La composición farmacéutica de liberación prolongada recubierta de la presente invención puede producirse mediante pulverización de una solución de recubrimiento sobre comprimidos moldeados. El recubrimiento puede llevarse a cabo usando un procedimiento bien conocido en la técnica. Cuando la preparación de la presente invención contiene aditivos adicionales, estos aditivos pueden añadirse a la mismo en cualquiera de las etapas de mezclado, granulación, compresión y recubrimiento.

(Procedimiento B)

Otro ejemplo del procedimiento preferente para la producción de la preparación de la presente invención puede incluir el Procedimiento de producción B que comprende las siguientes dos etapas (Etapa 1) y (Etapa 2):

15 (Etapa 1): mezclado de los componentes (B), (C) y (D), seguido por granulación húmeda para producir gránulos (producto granulado) y  
 (Etapa 2): añadiendo los componentes (A) y (D) y un aditivo a los gránulos (producto granulado) producido en la (Etapa 1) y mezclándolos, seguido de moldeado para producir un comprimido. El componente (A) puede pulverizarse con un pulverizadores y usarse.

20 En este contexto, el mezclado, granulación húmeda y moldeado se pueden llevar a cabo usando un procedimiento bien conocido en la técnica. Para el moldeado, preferentemente, se añade un lubricante como aditivo a los gránulos y se mezclan con este, seguido por moldeado por compresión. En este caso, el lubricante es preferentemente estearil fumato de sodio o estearato de magnesio. La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención puede estar recubierta. La composición farmacéutica de liberación prolongada recubierta de la presente invención puede producirse mediante pulverización de una solución de recubrimiento sobre comprimidos moldeados. El recubrimiento puede llevarse a cabo usando un procedimiento bien conocido en la técnica. Cuando la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención contiene aditivos adicionales, estos aditivos pueden añadirse a la mismo en cualquiera de las etapas de mezclado, granulación, compresión y recubrimiento.

30 En lo sucesivo en el presente documento, un procedimiento (Procedimiento C) de granulación húmeda (granulación de lecho fluidizado) generalmente usado se describirá como procedimiento de control para compararse con el procedimiento de producción de la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención.

Los componentes (B) a (D) se añaden al componente (A) y se mezclan con este, seguido por el procedimiento de granulación húmeda (granulación de lecho fluidizado) para producir gránulos (producto granulado), Los gránulos (producto granulado) producidos de este modo se mezclan con un lubricante como un aditivo, seguido por moldeado. El componente (A) puede pulverizarse con un pulverizadores y usarse. El mezclado, granulación y moldeado se pueden llevar a cabo usando un procedimiento bien conocido en la técnica.

40 Como resultado de evaluación de la estabilidad de almacenamiento de cada una de las preparaciones producidas por estos procedimientos de producción (Procedimiento A), (Procedimiento B) y (Procedimiento C), la preparación producida usando el (Procedimiento C) formó un nivel superior de sustancia relacionada mediante la descomposición de clorhidrato de hidromorfona que el formado por la preparación producida usando el (Procedimiento A) o el (Procedimiento B). Por el contrario, no se observó ningún aumento en sustancia relacionada en las preparaciones de clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona producidas en el (Procedimiento A) y (Procedimiento B). Por lo tanto, el procedimiento para producir la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es preferentemente el (Procedimiento A) o el (Procedimiento B), particularmente preferente el (Procedimiento B). A este respecto, el (Procedimiento B) es particularmente preferente debido a que una mezcla granular de los componentes mejora la fluidez del polvo y da como resultado pocas variaciones en la masa del comprimido. Además, este Procedimiento B también es preferente puesto que el componente narcótico (A) se manipula solo en la (Etapa 2); de este modo, no se requiere manipular el narcótico por todo el procedimiento de producción.

No se impone ninguna limitación particular en la forma de la preparación de la presente invención. Sin embargo, es preferente una forma de lente, disco, circular, oval, almendra, lagrimal o poligonal (triángulo o rombo).

55 La composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención, que contiene los componentes (A) a (D) y es una composición sólida producida por el (Procedimiento A) o el (Procedimiento B), tiene una resistencia favorable que puede evitar la descarga rápida de la dosis del componente (A) como principal farmacéuticamente principio activo desde la composición sólida bajo cada condición (en una solución ácida, bajo tensión mecánica y en presencia de un alcohol) y tiene propiedades de disolución favorables en una solución. Por lo tanto, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la presente invención es eficaz para mantener la disolución

prolongada de la hidromorfona u oxicodona del componente (A) contenida dentro de la misma como el principal farmacéuticamente principio activo desde el duodeno a través del intestino delgado hasta el tracto gastrointestinal inferior.

### Ejemplos

- 5 A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está prevista para quedar limitada a estos Ejemplos de ningún modo.

Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos se definen de la siguiente forma:

- "HPC-SL": hidroxipropilcelulosa de grado SL (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.)  
 "HPC-H": hidroxipropilcelulosa de grado H (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.)  
 10 "HPMCAS-LF": succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa de grado LF (fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

Los ensayos sobre las propiedades de disolución en una solución acídica o neutra se llevaron a cabo del siguiente modo:

(Ensayo de disolución en solución acídica)

- 15 El ensayo de disolución se llevó a cabo por el procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C en el 1° fluido de ensayo de disolución JP (900 ml). Se midió la disolución dependiente del tiempo del fármaco de cada composición sólida en el medio de disolución y se calculó la disolución de porcentaje promedio del fármaco.

(Ensayo de disolución en solución neutra)

- 20 El ensayo de disolución se llevó a cabo mediante el procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C en el 2° fluido de ensayo de disolución JP (900 ml). Se midió la disolución dependiente del tiempo del fármaco de cada composición sólida en el medio de disolución y se calculó la disolución de porcentaje promedio del fármaco.

(Ensayo de disolución en solución de pH 4,0)

- 25 El ensayo de disolución se llevó a cabo mediante el procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C en un tampón de acetato de pH 4,0 (900 ml). Se midió la disolución dependiente del tiempo del fármaco de cada composición sólida en el medio de disolución y se calculó la disolución de porcentaje promedio del fármaco.

(Ensayo de disolución en solución acídica que contiene 40 % de etanol)

- 30 El ensayo de disolución se llevó a cabo por el procedimiento de pala a una velocidad de rotación de 50 rpm a  $37 \pm 0,5$  °C en el 1° fluido de ensayo de disolución JP que contiene 40 % de etanol (900 ml). Se midió la disolución dependiente del tiempo del fármaco de cada composición sólida en el medio de disolución y se calculó la disolución de porcentaje promedio del fármaco.

(Condición de cuantificación para ensayo de disolución)

- 35 Detector: absorciómetro ultravioleta (medición de longitud de onda: 280 nm)  
 Columna: tubo inoxidable con un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 5 cm envasado con 5 µm de un gel de sílice octadecilsilatado para cromatografía líquida (YMC-Pack Pro C18, fabricado por YMC Co., Ltd.)  
 Temperatura de columna: temperatura constante aproximadamente 40 °C Fase móvil: solución de ácido acético que contiene dodecil sulfato sódico/solución mezclada con acetonitrilo (66/34)  
 Caudal: Ajustado de modo que el tiempo de retención de la hidromorfona es de aproximadamente 3 minutos (5 ml/min)  
 40 Volumen de inyección: 100 µl  
 Solución de lavado inyector: metanol/solución mezclada con agua (7/3)  
 Temperatura de refrigerante de muestra: 20 °C

(Condición de cuantificación de sustancia relacionada)

- 45 Detector: absorciómetro ultravioleta (medición de longitud de onda: 284 nm)  
 Columna: tubo inoxidable con un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 25 cm envasado con 5 µm de un gel de sílice octadecilsilatado para cromatografía líquida (Hypersil BDS C18, fabricado por Thermo Fisher Scientific K.K.)  
 Temperatura de columna: temperatura ambiente  
 Fase móvil: solución de ácido fosfórico que contiene dodecil sulfato sódico y dietilamina (pH = 3)/acetonitrilo/solución mezclada con metanol (8/1/1)  
 50 Caudal: Ajustado de modo que el tiempo de retención de la hidromorfona es de aproximadamente 9 minutos (aproximadamente 0,9 ml/min)  
 Volumen de inyección: 100 µl

## ES 2 706 994 T3

Solución de lavado inyector: solución mezclada de agua/acetónitrilo (1/1)  
Temperatura de refrigerante de muestra: 20 °C

(Ejemplo 1) "Producción de composición sólida [(Procedimiento A), (Procedimiento B) y (Procedimiento C)] y ensayo de estabilidad de almacenamiento de composición sólida"

- 5 Se evaluó la velocidad de formación de sustancia relacionada como el ensayo de estabilidad de almacenamiento de comprimidos de hidromorfona de 2 mg producidos por el "procedimiento de compresión directa (Procedimiento A)", el "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)" y el "procedimiento de granulación de lecho fluidizado (Procedimiento C)".

<Producción de composición sólida (Tabla 1)>

- 10 Formulación 1 (Procedimiento A): Clorhidrato de hidromorfona, manitol, HPC-H, HPC-SL, HPMCAS-LF y estearil fumarato de sodio se mezclaron y comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.  
Formulación 2 (Procedimiento B): Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, a continuación se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos se  
15 mezclaron con clorhidrato de hidromorfona, manitol y estearil fumarato de sodio y se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.  
Formulación 3 (Procedimiento C): Clorhidrato de hidromorfona, manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, a continuación se secaron y se regularon en tamaño para  
20 obtener gránulos. Los gránulos se mezclaron con estearil fumarato de sodio y se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo de estabilidad de almacenamiento de composición sólida>

Se cuantificó la sustancia relacionada mediante el procedimiento mencionado anteriormente. Los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento sobre cada formulación se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 1]

Componentes	Composición (mg/compr.)		
	Formulación 1 (Procedimiento A)	Formulación 2 (Procedimiento B)	Formulación 3 (Procedimiento C)
Clorhidrato de hidromorfona (como forma libre)	2,26 (2)	2,26 (2)	2,26 (2)
D-manitol	47,24	47,24	47,24
HPC-H	45	45	45
HPC-SL	4,5	4,5	4,5
HPMCAS-LF	45	45	45
Estearil fumarato de sodio	6	6	6
Total	150	150	150

25 [Tabla 2]

Condición de almacenamiento/período de almacenamiento/sistema de cierre de recipiente	Sustancia relacionada (cantidad total) (%)		
	Formulación 1 (Procedimiento A)	Formulación 2 (Procedimiento B)	Formulación 3 (Procedimiento C)
Inicial	0,45	0,42	0,50
40 °C/75 %RH/2W/botella de plástico	N.E.	0,48	1,07
40 °C/75 %RH/1M/botella de plástico	N.E.	0,40	2,35
60 °C/2W/botella de plástico	0,55	0,93	3,58
N.E.: No ensayado			

<Resultados del ensayo>

En cuanto a la estabilidad del comprimido, se observó un aumento significativo en sustancia relacionada en los comprimidos de la formulación 3 en comparación con los comprimidos de las formulaciones 1 y 2.

5 (Ejemplo 2) (Ensayo de disolución de comprimidos de hidromorfona de 2 mg y de 24 mg producidos mediante el procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B) y ensayo de estabilidad de comprimido de 2 mg)

<Producción de composición sólida (Tabla 3)>

10 Formulaciones 4 y 5 "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con clorhidrato de hidromorfona, manitol y estearil fumarato de sodio y se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo sobre propiedades de disolución en cada medio de ensayo y ensayo de estabilidad de almacenamiento>

15 El ensayo de disolución en cada medio de ensayo y la cuantificación de sustancia relacionada se llevaron a cabo mediante los procedimientos mencionados anteriormente. Los resultados del ensayo sobre las propiedades de disolución en cada medio de ensayo se muestran en la Figura 1. Los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 3]

Componentes	Composición (mg/compr.)	
	Formulación 4: comprimido de 2 mg	Formulación 5: comprimido de 24 mg
D-manitol	27,75	41,63
HPC-H	70	105
HPMCAS-LF	70	105
HPC-SL	6	9
D-manitol	15,99	0
Clorhidrato de hidromorfona (como forma libre)	2,26 (2)	27,07 (24)
Estearil fumarato de sodio	8	12
Total	200	300

[Tabla 4]

Resultados del ensayo de estabilidad sobre la formulación 4 (comprimido de 2 mg)	
Condición de almacenamiento/período de almacenamiento/sistema de cierre de recipiente	Sustancia relacionada (cantidad total) (%)
Inicial	0,42
40 °C75 %RH/3M/botella de plástico	0,50
40 °C75 %RH/3M/vial	0,37
40 °C75 %RH/3M/PTP	0,54

<Resultados del ensayo>

20 Los comportamientos de disolución a partir de los comprimidos de las formulaciones 4 y 5 mostraron perfiles de liberación prolongada en todos los pH. No se observó ningún aumento significativo en el ensayo de estabilidad de los comprimidos de la formulación 4 y los comprimidos de la formulación 4 mostraron una estabilidad favorable.

(Ejemplo 3) (Influencia de alcohol sobre un comportamiento de disolución de clorhidrato de hidromorfona)

<Procedimiento de producción de composición sólida (Tabla 5)>

5 Formulaciones 6 y 7 "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con clorhidrato de hidromorfona, manitol y estearil fumarato de sodio y se comprimieron usando un moldeado de máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo sobre propiedades de disolución en medio de ensayo complementado y no complementado con alcohol>

Se llevó a cabo el ensayo de disolución en un medio de ensayo complementado con alcohol mediante el procedimiento mencionado anteriormente. Los resultados del ensayo de disolución se muestran en la Figura 2.

10

[Tabla 5]

Componentes	Composición (mg/compr.)	
	Formulación 6: comprimido de 6 mg	Formulación 7: comprimido de 24 mg
D-manitol	14	21
HPC-H	82	123
HPMCAS-LF	58 87	
HPC-SL	6	9
D-manitol	25,23	20,93
Clorhidrato de hidromorfona (como forma libre)	6,767 (6)	27,07 (24)
Estearil fumarato de sodio	8	12
Total	200	300

<Resultados del ensayo>

Los comportamientos de disolución de los comprimidos de las formulaciones 6 y 7 no difirieron significativamente entre la presencia de y en la ausencia del alcohol y mantuvieron perfiles de liberación prolongada.

(Ejemplo 4) (Relación entre HPC y HPMCAS)

15 <Procedimiento de producción de composición sólida (Tabla 6)>

20 Formulaciones 8, 9 y 10 "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con clorhidrato de hidromorfona, manitol y estearil fumarato de sodio y se comprimieron usando un moldeado de máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo sobre propiedades de disolución en medio de ensayo y ensayo de estabilidad de almacenamiento>

Los resultados del ensayo de disolución sobre las formulaciones 8, 9 y 10 se muestran en la Figura 3. Los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 6]

Componentes	Composición (mg/compr.)		
	Formulación 8	Formulación 9	Formulación 10
	HPC:HPMCAS = 11 : 3	HPC:HPMCAS = 7 : 7	HPC:HPMCAS = 3 : 11
Clorhidrato de hidromorfona (como forma libre)	2,26 (2)	2,26 (2)	2,26 (2)

25

(continuación)

Componentes	Composición (mg/compr.)	43,744	43,744
	Formulación 8	Formulación 9	Formulación 10
	HPC:HPMCAS = 11 : 3	HPC:HPMCAS = 7 : 7	HPC:HPMCAS = 3 : 11
HPMCAS-LF	30	70	110
Estearil fumarato de sodio	8	8	8
Total	200	200	200

[Tabla 7]

Resultados del ensayo de estabilidad sobre las formulaciones 8, 9 y 10			
Condición de almacenamiento/período de almacenamiento/sistema de cierre de recipiente	Sustancia relacionada (cantidad total) (%)		
	Formulación 8	Formulación 9	Formulación 10
Inicial	0,37	0,26	0,38
60 °C/2W/botella de plástico*	0,34	0,27	0,34
*: En presencia de un desoxidante			

<Resultados del ensayo>

Los comportamientos de disolución a partir de los comprimidos de las formulaciones 8, 9 y 10 mostraron perfiles de liberación prolongada. En el ensayo de estabilidad, no se observó ningún aumento significativo en sustancia relacionada en ninguna de las formulaciones y los comprimidos de estas formulaciones mostraron una estabilidad favorable.

(Ejemplo 5) (Ensayo de disolución y ensayo de estabilidad de comprimido de clorhidrato de oxicodona de 5 mg producido mediante el procedimiento de compresión semi-directa)

<Producción de composición sólida (Tabla 8)>

Formulación 11 "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con hidrato de clorhidrato de oxicodona, manitol y estearato de magnesio y se comprimieron usando una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo sobre propiedades de disolución en cada medio de ensayo y ensayo de estabilidad de almacenamiento>

El ensayo de disolución en cada medio de ensayo y la cuantificación de sustancia relacionada se llevaron a cabo mediante los procedimientos mencionados anteriormente. Los resultados del ensayo sobre las propiedades de disolución en cada medio de ensayo se muestran en la Figura 4. Los resultados del ensayo de estabilidad de almacenamiento se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 8]

Componentes	Composición (mg/compr.)
	Formulación 11: comprimido de 5 mg
D-manitol	27,53
HPC-H	36,9
HPMCAS-LF	26,1

(continuación)

Componentes	Composición (mg/compr.)
	Formulación 11: comprimido de 5 mg
Estearato de magnesio	1
Total	100

[Tabla 9]

Condición de almacenamiento/período de almacenamiento/sistema de cierre de recipiente	Sustancia relacionada (cantidad total) (%)
	Formulación 11: comprimido de 5 mg
Inicial	0,12
40 °C/75 %RH/1 M/PTP*	0,18
60 °C/2W/PTP*	0,21
*:PTP: Envase PTP	

<Resultados del ensayo>

5 Los comportamientos de disolución a partir de los comprimidos de la formulación 11 mostraron perfiles de liberación prolongada en todos los pH. En el ensayo de estabilidad de los comprimidos de la formulación 11, no se observó ningún aumento significativo en sustancia relacionada y los comprimidos de la formulación 11 mostraron una estabilidad favorable.

(Ejemplo 6) (Influencia de alcohol sobre un comportamiento de disolución de hidrato de clorhidrato de oxicodona)

<Procedimiento de producción de composición sólida (Tabla 10)>

10 Formulación 12 (comprimido de 40 mg) "procedimiento de compresión semi-directa": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con hidrato de clorhidrato de oxicodona, manitol y estearato de magnesio y se comprimieron usando un moldeado de máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

<Ensayo sobre propiedades de disolución en medio de ensayo complementado y no complementado con alcohol>

15 Se llevó a cabo el ensayo de disolución en un medio de ensayo complementado con alcohol mediante el procedimiento mencionado anteriormente. Los resultados del ensayo de disolución se muestran en la Figura 5.

[Tabla 10]

Componentes	Composición (mg/compr.)
	Formulación 12: comprimido de 40 mg
D-manitol	20,42
HPC-H	73,8
HPMCAS-LF	52,2
HPC-SL	5,4
Hidrato de clorhidrato de oxicodona (como forma anhidrida)	46,18 (40)
Estearato de magnesio	2
Total	200



<Resultados del ensayo>

Los comportamientos de disolución de los comprimidos de la formulación 12 mantuvieron perfiles de liberación prolongada sin aceleración significativa de disolución por la adición del alcohol.

(Ejemplo 7) (Comparación de propiedades de disolución entre comprimido puro y comprimido recubierto)

5 <Procedimiento de producción de composición sólida (Tabla 11)>

Formulación 11 (comprimido puro) "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con hidrato de clorhidrato de oxicodona, manitol y estearato de magnesio y se comprimieron usando un moldeado de máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos.

10

Formulación 13 (comprimido recubierto) "procedimiento de compresión semi-directa (Procedimiento B)": Manitol, HPC-H, HPC-SL y HPMCAS-LF se mezclaron a continuación se granularon usando un granulador de lecho fluidizado, se secaron y se regularon en tamaño para obtener gránulos. Los gránulos obtenidos se complementaron y mezclaron con hidrato de clorhidrato de oxicodona, manitol y estearato de magnesio y se comprimieron usando un moldeado de máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos. Los comprimidos recubiertos se recubrieron con OPADRY usando una máquina de recubrimiento para producir comprimidos recubiertos.

15

<Ensayo sobre propiedades de disolución en medio de ensayo>

Los resultados del ensayo de disolución sobre las formulaciones 11 (comprimido puro) y 13 (comprimido recubierto) se muestran en la Figura 6.

20

[Tabla 11]

Componentes	Composición (mg/compr.)	
	Formulación 11: comprimido puro	Formulación 13: comprimido recubierto
D-manitol	27,53	27,53
HPC-H	36,9	36,9
HPMCAS-LF	26,1	26,1
HPC-SL	2,7	2,7
Hidrato de clorhidrato de oxicodona (como forma anhidrida)	5,77 (5)	5,77 (5)
Estearato de magnesio	1	1
OPADRY	-	4
Total	100	104

<Resultados del ensayo>

Los comprimidos de las formulaciones 11 (comprimido puro) y 13 (comprimido recubierto) mostraron comportamientos de disolución sustancialmente similares, ambos de los cuales fueron perfiles de liberación prolongada de disolución.

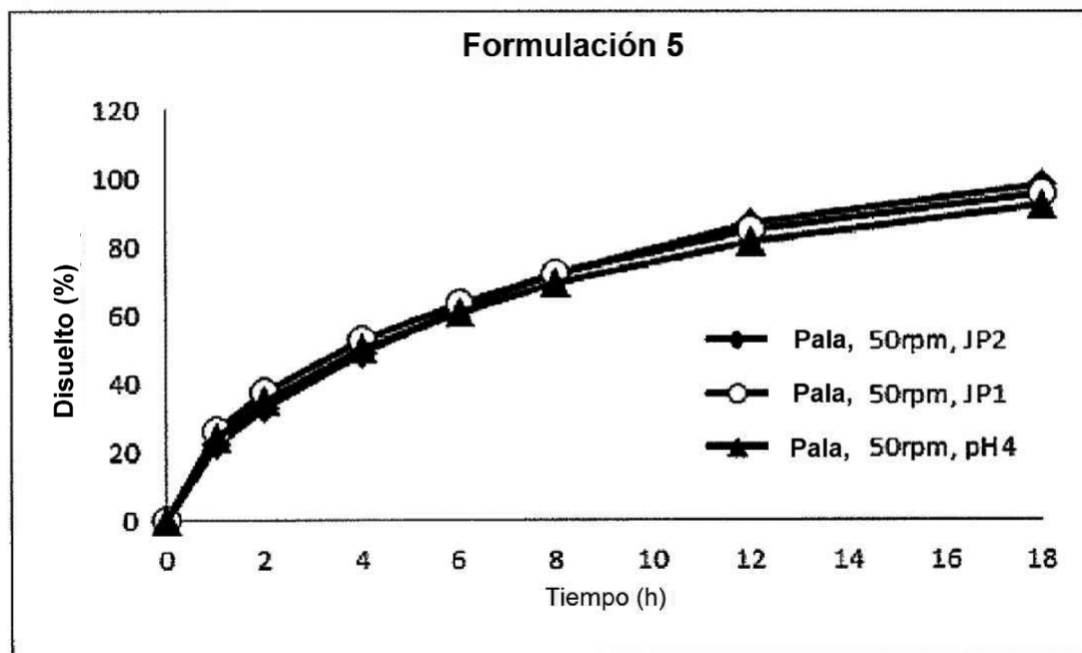
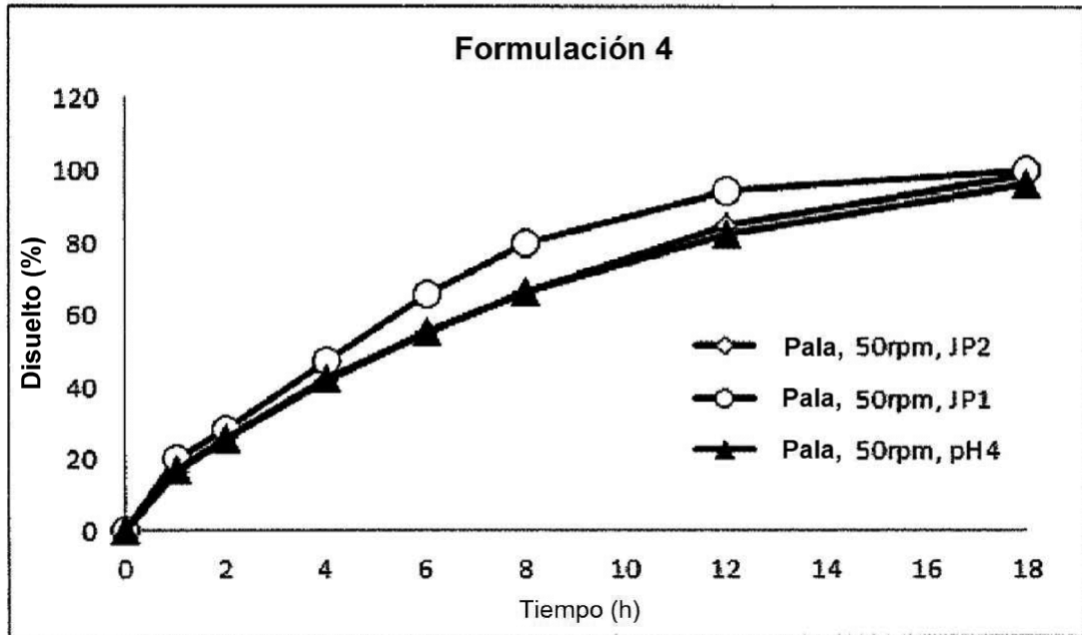
25 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede utilizarse como una composición farmacéutica de liberación prolongada que contiene clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxicodona y un procedimiento para la producción de la misma.

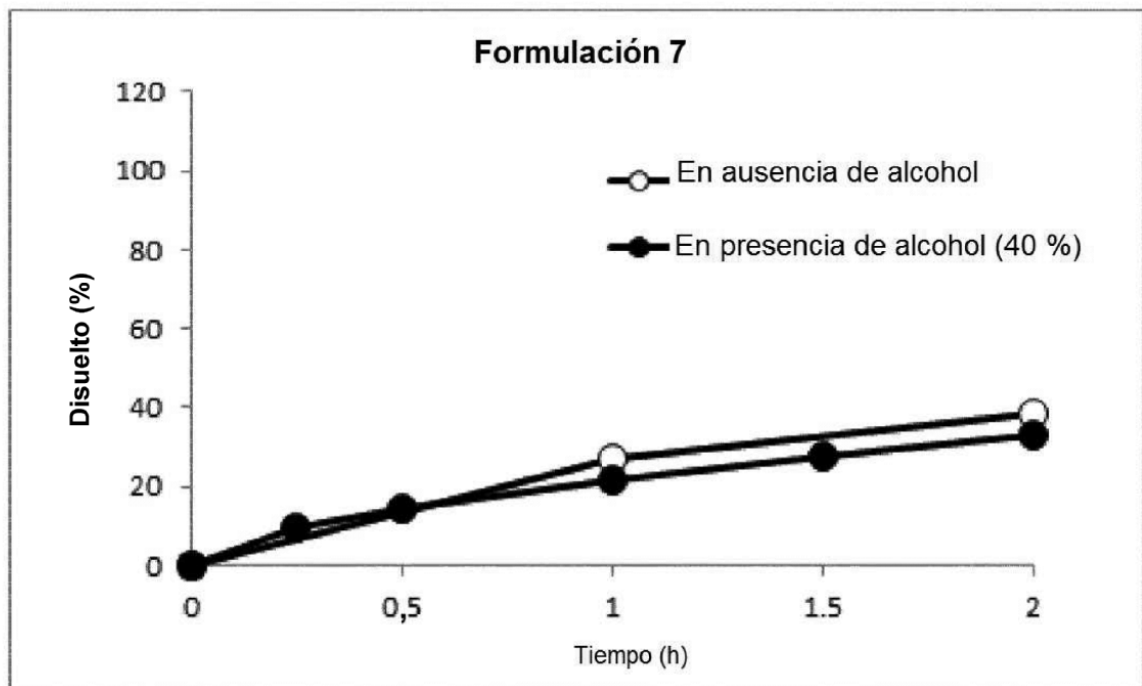
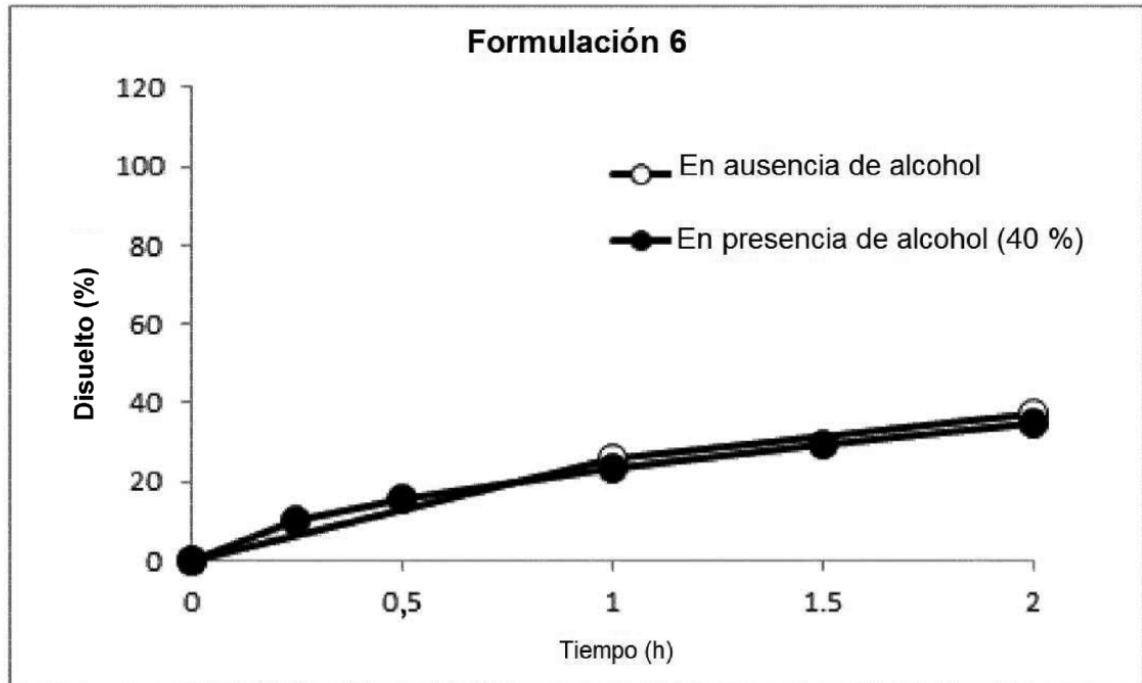
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende (A) clorhidrato de hidromorfona o hidrato de clorhidrato de oxycodona, (B) succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un tamaño con mediana estadística ( $D_{50}$ ) de 40  $\mu\text{m}$  o inferior, (C) hidroxipropilcelulosa y (D) un sacárido, en la que la relación de contenido del componente (C) con respecto al componente (B) en peso en la composición, (C)/(B), es de 10/4 a 7/7.
2. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (B) tiene un tamaño con mediana estadística ( $D_{50}$ ) de 20  $\mu\text{m}$  o inferior.
3. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (B) tiene un tamaño con mediana estadística ( $D_{50}$ ) de 10  $\mu\text{m}$  o inferior y  $D_{90}$  de 20  $\mu\text{m}$  o inferior.
4. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido del componente (B) en la composición es del 5 al 75 % en peso.
5. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido del componente (B) en la composición es del 10 al 60 % en peso.
6. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido del componente (A) en la composición es del 0,3 al 30 % en peso en términos de una forma libre de clorhidrato de hidromorfona o en términos de una forma anhidra de hidrato de clorhidrato de oxycodona.
7. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el contenido del componente (C) en la composición es del 5 al 75 % en peso.
8. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el contenido del componente (C) en la composición es del 10 al 60 % en peso.
9. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la hidroxipropilcelulosa es hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de 150 a 400 mPa·s o de 1.000 a 4.000 mPa·s.
10. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el componente (D) en la composición es lactosa o un alcohol de azúcar.
11. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el alcohol de azúcar es manitol, xilitol o eritritol.
12. La composición farmacéutica de liberación prolongada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición se encuentra en la forma de un comprimido.

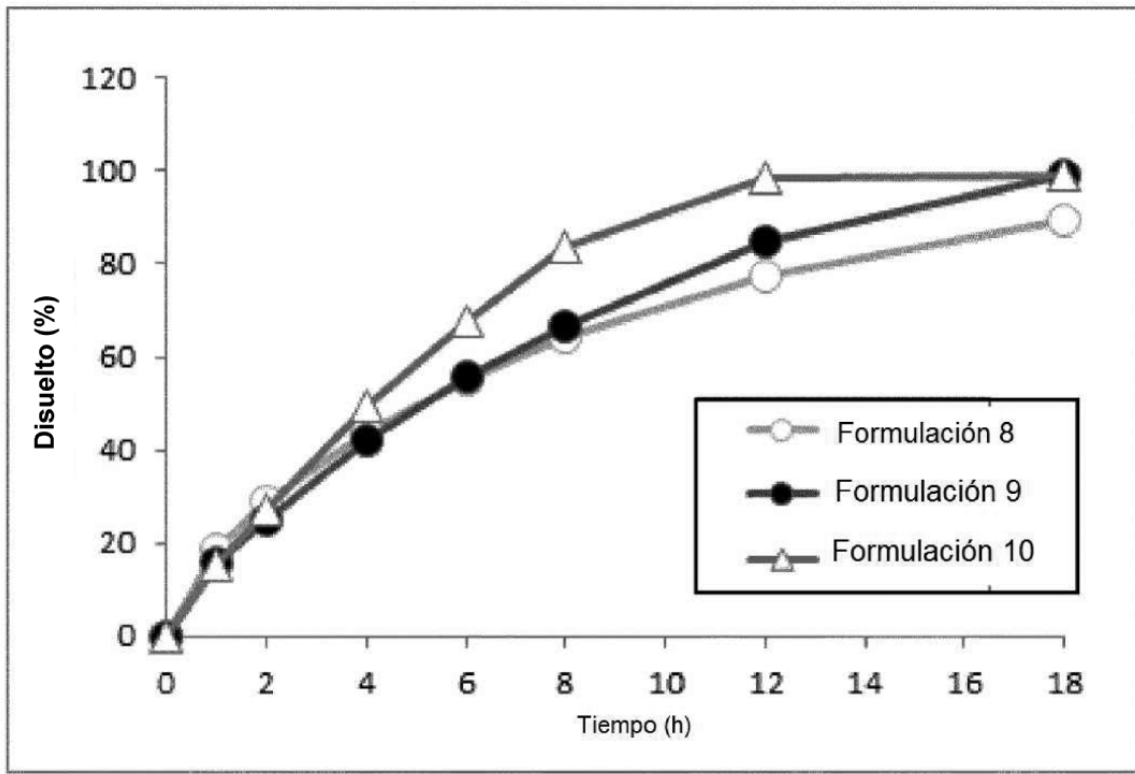
[Figura 1]



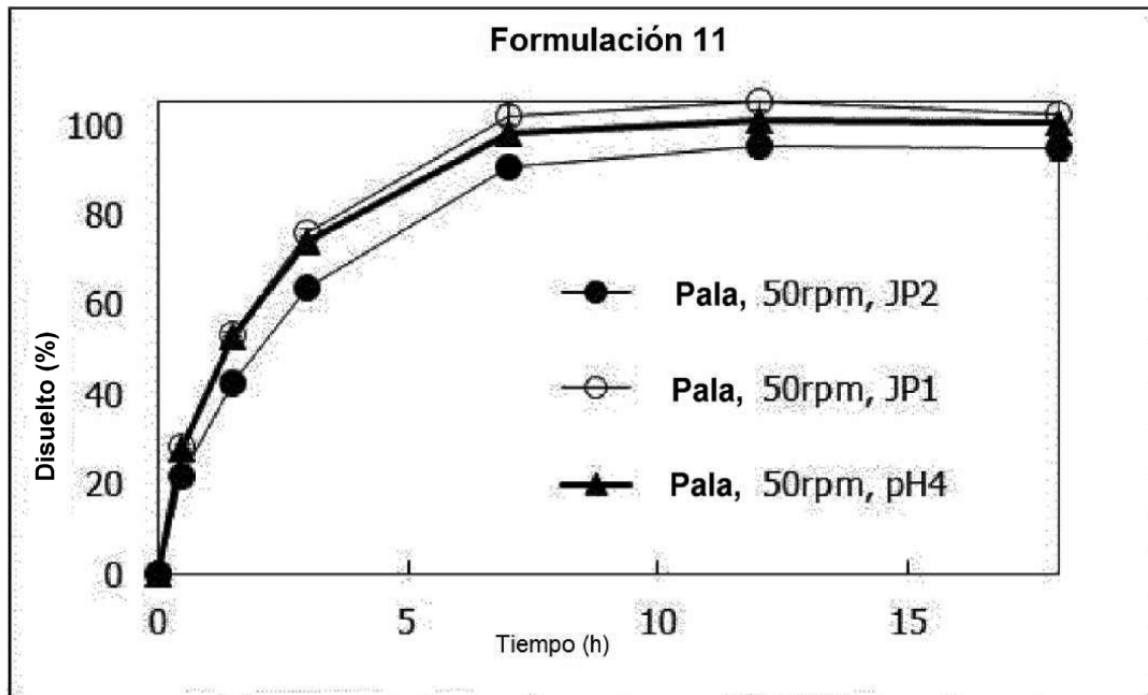
[Figura 2]



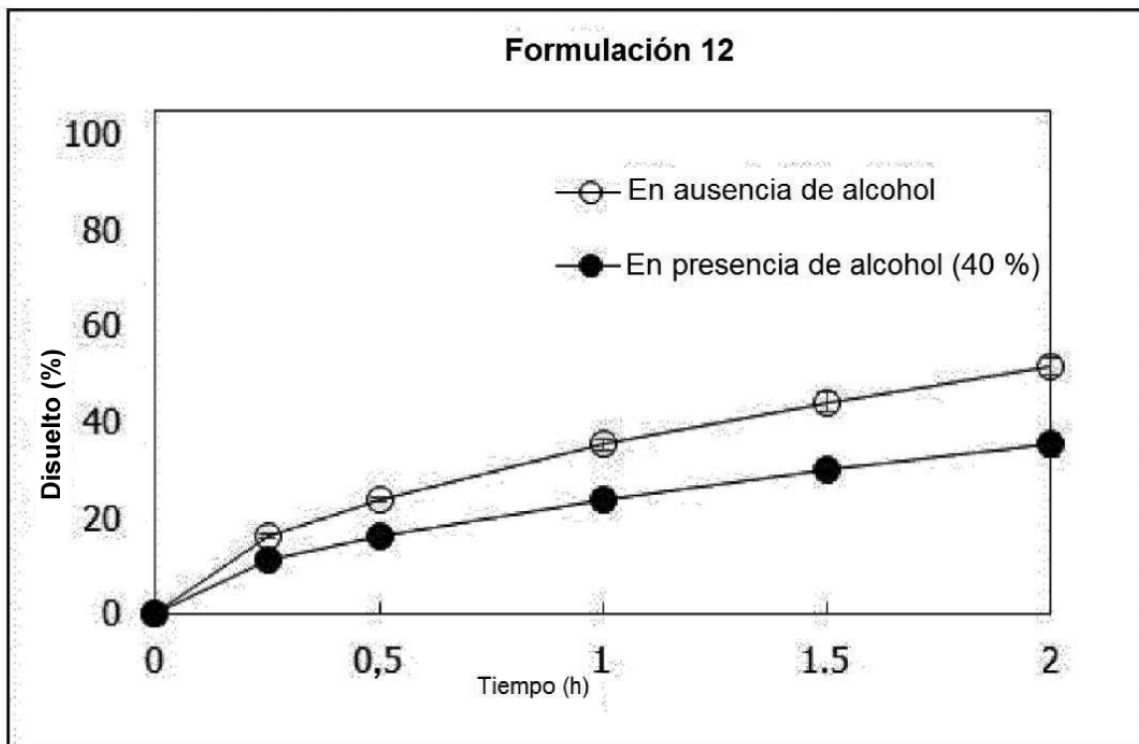
[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]



[Figura 6]

