

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 957**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2010 PCT/GB2010/050948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10140007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10725263 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2437729**

54 Título: **Forma farmacéutica con cierre inviolable que comprende una matriz y partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco**

30 Prioridad:

05.06.2009 GB 0909680

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

24.05.2019

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
1, rue Jean Piret
2350 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

MOHAMMAD, HASSAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 713 957 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica con cierre inviolable que comprende una matriz y partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco

5

Campo de la invención

La invención se refiere a formas farmacéuticas, en particular formas farmacéuticas con cierre inviolable, que comprenden partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco y una matriz, y a métodos para preparar dichas formas farmacéuticas. La invención también se refiere al uso de las formas farmacéuticas en medicina, tal como en el tratamiento del dolor.

10

Antecedentes de la invención

15 En general, es deseable proporcionar productos farmacéuticos en una forma con cierre inviolable para maximizar la posibilidad de que se tomen de la manera prevista. Esto, a su vez, garantiza que es probable que el producto farmacéutico tenga el efecto farmacológico completo deseado. Aún más importante, la provisión de productos farmacéuticos en una forma con cierre inviolable significa que es más difícil su abuso.

20 Los productos farmacéuticos que comprenden determinados tipos de fármacos son, por supuesto, más propensos a ser objeto de abuso que otros. Por ejemplo, las formas farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos) que contienen un agonista opiáceo, un tranquilizante, un depresor del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante son con frecuencia los objetivos de abuso, especialmente las formas farmacéuticas que contienen un agonista opiáceo.

25 Los analgésicos opiáceos son productos farmacéuticos importantes para el tratamiento y el manejo del dolor. Los adictos generalmente tienen como objetivo modificar las formas farmacéuticas que contienen analgésicos opiáceos, particularmente las formas farmacéuticas de liberación controlada, y luego administrarlas de tal manera que se consiga una alta concentración *in vivo* en un corto período de tiempo para experimentar un efecto euforogénico. Los comprimidos de liberación controlada que contienen opiáceos pueden, por ejemplo, ser aplastados con el fin de hacer que el opiáceo presente en ellos esté disponible para su liberación inmediata en la administración oral o nasal. Otra forma de abuso que se produce es la extracción de opiáceos de formulaciones que contienen opiáceos, principalmente mediante el uso de etanol, aunque también se usan otros disolventes, por ejemplo, agua o acetona. La solución resultante se puede administrar luego cruda por inyección. Además, los adictos a veces ignoran las instrucciones para el uso de formas farmacéuticas que contienen opiáceos y beben alcohol de manera conjunta cuando toman la forma farmacéutica para mejorar la liberación del fármaco. Esto puede hacer que un adicto reciba una dosis de opiáceo más rápidamente de lo que estaba previsto.

30

35 Para minimizar la posibilidad de que se produzca un abuso, se ha propuesto formular analgésicos opiáceos en comprimidos con poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO). El PEO serviría para controlar la tasa de liberación de opiáceos de la forma farmacéutica y para transmitirle resistencia al aplastamiento. El PEO también garantizaría que, si la forma farmacéutica se somete a extracción con etanol, se obtendría una solución viscosa resistente a la jeringa y la inyección.

40

45 La cantidad de PEO, y en particular su relación con el fármaco y otros excipientes (si están presentes) en la forma farmacéutica, que es necesaria para conseguir el control de la tasa de liberación y la resistencia al aplastamiento, sin embargo, es limitante. En particular, es difícil preparar formas farmacéuticas de alta resistencia (es decir, formas farmacéuticas que contienen cantidades relativamente altas de fármaco) ya que la cantidad de PEO requerida para controlar la tasa de liberación del fármaco y proporcionar resistencia al aplastamiento es poco práctica. La forma farmacéutica (por ejemplo, comprimido) se vuelve demasiado grande y pesada para una fácil administración. Como resultado, es difícil proporcionar formas farmacéuticas de liberación extendida, especialmente aquellas que liberan fármacos durante 24 horas, que también tienen cierre inviolable.

50

También se conocen multipartículas extruidas por fusión que comprenden analgésicos opiáceos. Estos se describen, por ejemplo, en el documento W02005/079760. Algunos de los polímeros presentes en dichas multipartículas para facilitar la extrusión por fusión pueden conferir a las multipartículas un determinado nivel de resistencia al aplastamiento. De hecho, se sabe que cuanto mayor sea el nivel de dichos polímeros presentes en dichas multipartículas, más resistentes serán al aplastamiento.

55

60 Por otro lado, sin embargo, las multipartículas descritas anteriormente son todavía algo susceptibles de abuso por extracción de alcohol. Se sabe, por ejemplo, que estas multipartículas liberan de 2 a 3 veces más opiáceos en presencia de alcohol que en su ausencia. Se piensa que esto es causado por la liberación del fármaco que se produce desde las superficies creadas al cortar el producto extruido de fusión durante el proceso de granulación para producir multipartículas. Sin embargo, esto es altamente indeseable cuando la probabilidad de abuso es relativamente alta.

65

En consecuencia, existe la necesidad de formas farmacéuticas alternativas y especialmente de formas

farmacéuticas con cierre inviolable que posean resistencia al aplastamiento así como resistencia a la extracción con disolventes (por ejemplo, etanol). La forma farmacéutica debe ser ventajosamente de una forma, tamaño y peso que pueda tomarse por vía oral con facilidad. Por supuesto, la forma farmacéutica también debe ser fácil de fabricar de una manera rentable.

5 Se ha descubierto sorprendentemente que si las partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco se incorporan a una matriz y la mezcla se forma en una forma farmacéutica (por ejemplo, un comprimido), la forma farmacéutica posee excelentes propiedades de resistencia a la extracción de alcohol (es decir, con cierre inviolable) así como resistencia al aplastamiento. La matriz en la que están presentes las partículas proporciona resistencia a la
10 extracción de alcohol formando un gel o solución viscosa en la exposición al alcohol que resiste la inyección o jeringa. La composición y el tamaño de las partículas que comprenden el fármaco proporcionan resistencia al aplastamiento, por lo tanto, incluso si la matriz es un material aplastable, todo lo que se puede obtener son las partículas que son difíciles de separar y demasiado pequeñas para aplastarlas fácilmente, pero demasiado grandes para la administración nasal. La matriz también puede comprender un polímero curable y, en este caso, la matriz
15 proporciona ventajosamente la forma farmacéutica global con resistencia al aplastamiento.

Sumario de la invención

20 Por lo tanto, desde el punto de vista de un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma farmacéutica que comprende:

partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco que es un agonista opioide; y una matriz; en la que dichas partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en dicha matriz; dicha matriz comprende una fase continua que comprende un agente formador de gel; y dichas partículas comprenden
25 además un copolímero de ésteres alquílicos de ácido acrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico o mezclas de los mismos; y en la que dicha forma farmacéutica comprende el 30-55 % en peso de dichas partículas extruidas por fusión y el 30-70 % en peso de dicha matriz, basado en el peso total de la forma farmacéutica.

30 En las formas farmacéuticas preferentes de la presente invención, las partículas son partículas estiradas. De manera particularmente preferente, las partículas se preparan estirando y cortando un producto extruido de fusión.

La matriz comprende una fase continua que comprende un agente formador de gel, particularmente un agente formador de gel curado.

35 Desde el punto de vista de otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica como se describe anteriormente en el presente documento que comprende:

- 40 i) extruir por fusión una composición que comprende dicho fármaco para formar un producto extruido de fusión;
- ii) opcionalmente, por ejemplo, preferentemente, estirar dicho producto extruido de fusión para formar un producto extruido estirado;
- iii) cortar dicho producto extruido estirado para formar partículas;
- iv) mezclar dichas partículas con un material de matriz para que dichas partículas formen una fase discontinua en dicha matriz; y

45 formar dicha mezcla en una forma farmacéutica.

Desde el punto de vista de un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma farmacéutica como se describe en lo anterior en este documento para su uso como un medicamento (por ejemplo, para su uso en el
50 tratamiento o manejo del dolor).

La forma farmacéutica tiene cierre inviolable.

55 En realizaciones preferentes adicionales de la presente invención, las partículas presentes en la forma farmacéutica son micropartículas.

Descripción detallada de la invención

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "forma farmacéutica" se refiere a una entidad farmacéutica que comprende un fármaco y que en realidad se administra o toma un paciente. Un ejemplo representativo de una forma farmacéutica es un comprimido. Una cápsula es otra forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas preferentes de la invención son comprimidos. Las formas farmacéuticas preferentes están diseñadas para la administración oral.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "cierre inviolable" se refiere a formas farmacéuticas que son resistentes a la extracción de alcohol. Las formas farmacéuticas pueden por lo tanto impedir el abuso. Las formas farmacéuticas con cierre inviolable preferentes de la presente invención son resistentes a la extracción de alcohol y

al aplastamiento.

Las formas farmacéuticas preferentes de la invención son aquellas en las que la cantidad de fármaco liberado a partir de la forma farmacéutica a las 0,5 horas cuando se mide en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 40 % a 37 °C, está dentro de ± 20 % (por ejemplo, dentro de ± 10 %, aún más preferentemente dentro de ± 5 %) de la cantidad de fármaco liberado de la forma farmacéutica a las 0,5 horas cuando se mide en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGC) con etanol al 0 % a 37 °C. En formas farmacéuticas particularmente preferentes, la cantidad de fármaco liberado de la forma farmacéutica a las 0,5 horas cuando se mide de acuerdo con la prueba mencionada anteriormente en SGF con etanol al 40 % es inferior o aproximadamente igual a la cantidad de fármaco liberado en SGF con etanol al 0 %. Aún más preferentemente la cantidad de fármaco liberado a 0,5 horas cuando se mide de acuerdo con la prueba mencionada anteriormente en SGF con etanol al 40 % es del 90 % o inferior, más preferentemente del 80 % o inferior, por ejemplo, el 70 % o inferior, de la cantidad de fármaco liberado en SGF con etanol al 0 %.

En formas farmacéuticas particularmente preferentes de la invención, la forma farmacéutica se puede aplanar (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un espesor inferior a aproximadamente el 60 %, preferentemente hasta un espesor inferior a aproximadamente el 50 %, aún más preferentemente hasta un espesor inferior a aproximadamente el 40 %, del espesor de la forma farmacéutica antes del aplanamiento. Las formas farmacéuticas particularmente preferentes se pueden aplanar (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un espesor de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % del espesor de la forma farmacéutica antes del aplanamiento. Las formas farmacéuticas particularmente preferentes de la invención tienen una resistencia a la rotura de al menos 350 Newtons, preferentemente 500 Newtons, por ejemplo, 400-495 Newtons, como se prueba de acuerdo con el procedimiento expuesto en los ejemplos del presente documento.

Las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden partículas como una fase discontinua. Como se usa en el presente documento, el término "partículas" se usa para referirse a una masa discreta de material que es sólido, por ejemplo, a 20 °C o a la temperatura de la sala o la temperatura ambiente. Preferentemente, una partícula es sólida a 20 °C.

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención se preparan a partir de un producto extruido de fusión que comprende un fármaco que es un agonista opioide, y más preferentemente, a partir de un producto extruido de fusión estirado, que comprende dicho fármaco. Por lo tanto, las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención se preparan preferentemente extruyendo por fusión una composición que comprende dicho fármaco para formar un producto extruido de fusión, estirando dicho producto extruido de fusión y cortando el producto extruido estirado. Las partículas preferentes presentes como la fase discontinua de las formas farmacéuticas de la presente invención son, por lo tanto, diferentes de las multipartículas convencionales, que generalmente tienen dimensiones de aproximadamente 1 mm (longitud) x 1 mm (diámetro), ya que se forman a partir de producto extruido de fusión estirado y por lo tanto, tienen un diámetro significativamente más pequeño que las multipartículas convencionales. Como tales, pueden ser comparados o considerados como fibras. Ventajosamente, esto mejora la resistencia al aplastamiento y permite que las partículas se incorporen a una matriz. Preferentemente, las partículas presentes como la fase discontinua de las formas farmacéuticas tampoco se ven afectadas por las fuerzas de compresión.

Las partículas preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención son micropartículas. Como se usa en el presente documento, el término "micropartículas" se usa para referirse a partículas que tienen una longitud media y un diámetro medio de 1000 μm o menos. La "longitud" de las partículas es la dimensión de las partículas que es paralela a la dirección de extrusión. El "diámetro" de las partículas es la dimensión más grande que es perpendicular a la dirección de extrusión.

Las partículas preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención son generalmente de forma cilíndrica. El diámetro de dichas partículas es, por lo tanto, el diámetro de su sección transversal circular.

Las partículas particularmente preferentes, por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 1000 μm , más preferentemente un diámetro medio inferior a aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente un diámetro medio inferior a aproximadamente 650 μm . Las partículas especialmente preferentes tienen un diámetro medio inferior a 700 μm , particularmente inferior a 600 μm , aún más particularmente inferior a 500 μm , por ejemplo, inferior a 400 μm . Por lo tanto, las partículas particularmente preferentes tienen un diámetro medio en el intervalo de 200-1000 μm , más preferentemente 400-800 μm , aún más preferentemente 450-700 μm , todavía más preferentemente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm . Las partículas preferentes adicionales tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm , de entre aproximadamente 400 μm y 500 μm , o de entre aproximadamente 500 μm y 600 μm . El menor diámetro de las partículas, por ejemplo, las micropartículas de la presente invención en comparación con las multipartículas convencionales se consigue preferentemente estirando el producto extruido de fusión antes de su granulación. Por lo tanto, el diámetro medio mínimo de las partículas, por ejemplo, las micropartículas, puede determinarse en gran medida por el grado de estiramiento confiable del producto extruido sin romperse y puede ser, por ejemplo,

aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm o aproximadamente 200 μm , dependiendo de la composición del producto extruido de fusión.

Las partículas preferentes que están presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención tienen una longitud media inferior a aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud media inferior a aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente una longitud media inferior a aproximadamente 650 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm o aproximadamente 300 μm . Las partículas especialmente preferentes tienen una longitud media inferior a 700 μm , particularmente inferior a 650 μm , aún más particularmente inferior a 550 μm , por ejemplo, inferior a 450 μm . Por lo tanto, las partículas particularmente preferentes tienen una longitud media en el intervalo de 200-1000 μm , más preferentemente 400-800 μm , aún más preferentemente 450-700 μm , todavía más preferentemente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm . La longitud media mínima de las micropartículas está determinada por la etapa de corte y puede ser, por ejemplo, 500 μm , 400 μm , 300 μm o 200 μm .

El tamaño de las partículas puede determinarse mediante cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía de luz o análisis de imagen.

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención son resistentes al aplastamiento. Por lo tanto, preferentemente las partículas se pueden aplanar (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un espesor inferior a aproximadamente el 60 %, preferentemente hasta un espesor inferior a aproximadamente el 50 %, aún más preferentemente hasta un espesor inferior a aproximadamente el 40 %, del espesor de la partícula antes del aplanamiento. Las partículas particularmente preferentes se pueden aplanar (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un espesor de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % del espesor de la partícula antes del aplanamiento. Algunas partículas para su uso en la invención pueden tener una resistencia a la rotura de al menos 350 Newtons, preferentemente 500 Newtons, por ejemplo, 400-495 Newtons, como se prueba de acuerdo con el procedimiento expuesto en los ejemplos del presente documento.

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden un agonista opiode.

El agonista opiode se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Aún más preferentemente, el fármaco presente es un agonista opiode seleccionado de entre el grupo que consiste en oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones de la presente invención, el agonista opiode preferente es oxycodona. En otras realizaciones preferentes, el agonista opiode preferente es hidromorfona. El experto en la técnica determinará fácilmente cuáles son las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato y tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato y glutamato. Las sales de ácidos inorgánicos son generalmente preferentes.

El clorhidrato de oxycodona y el clorhidrato de hidromorfona son agonistas opioides preferentes.

El fármaco que se incluye en la preparación de las formas farmacéuticas de la presente invención tiene preferentemente un tamaño medio de partícula inferior a 500 micrómetros, aún más preferentemente inferior a 300 micrómetros, y todavía más preferentemente inferior a 200 o 100 micrómetros. No hay un límite inferior en el tamaño medio de partícula y puede ser, por ejemplo, 50 micrómetros. El tamaño de partícula de los fármacos puede determinarse mediante cualquier técnica convencional en la técnica, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de tamiz, microscopía de luz o análisis de imagen. En términos generales, es preferente que la dimensión más grande de la partícula del fármaco sea inferior a tamaño de las partículas (por ejemplo, inferior a la dimensión más pequeña de las partículas). También se cree que es generalmente ventajoso utilizar partículas de fármaco y excipientes que no se funden y/o que no se ablandan que tienen un tamaño de partícula que es inferior a la mitad del diámetro del producto extruido de fusión estirado. Esto sirve para garantizar que las partículas que comprenden el fármaco formen una fase discontinua en una matriz continua. Cuando esto se consigue, el producto extruido se puede estirar con poco riesgo de rotura.

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden preferentemente del 3 al 50 % en peso del fármaco, más preferentemente del 5 al 40 % en peso del fármaco, aún más preferentemente del 7,5 al 35 % en peso del fármaco, por ejemplo del 10 al 20 % en peso del fármaco, en las que el % en peso se basa en el peso total de una partícula.

5 Las formas farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender uno o más principios activos adicionales. El activo adicional puede ser un fármaco susceptible de abuso u otro producto farmacéutico. Los principios activos adicionales pueden estar presentes dentro de las partículas descritas anteriormente ("intragranular") o dentro de la matriz ("extragranular"). Cuando un principio activo adicional está presente de forma intragranular, puede estar presente ya sea en combinación con uno o más principios activos dentro de las mismas partículas o en una población discreta de partículas solas y separado de cualquier otro principio activo presente en la forma farmacéutica.

10 Las partículas preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención son aquellas que tienen una resistencia a la tracción adecuada según se determina mediante un método de prueba actualmente aceptado en la técnica. Otras partículas preferentes son aquellas que tienen un módulo de Young según se determina mediante un método de prueba de la técnica. Otras partículas aún más preferentes son aquellas que tienen un alargamiento aceptable a la rotura.

15 Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden un polímero que transmite resistencia al aplastamiento, de manera particularmente preferente un polímero gomoso o un polímero con propiedades plásticas. La presencia de este polímero significa que si el adicto aplasta una forma farmacéutica, el fármaco no se libera de las partículas. Además, debido al tamaño suficientemente pequeño de las partículas presentes en la matriz, el adicto no puede separarlas de la matriz aplastada. Los polímeros preferentes que transmiten resistencia al aplastamiento incluyen el polímero Eudragit® NE o NM, o un polímero con propiedades plásticas, tal como un polímero Eudragit® RS o RL.

20 El polímero que confiere resistencia al aplastamiento en las partículas presentes en la forma farmacéutica de la presente invención es un copolímero de ésteres alquílicos del ácido acrílico y ésteres alquílicos del ácido metacrílico o mezclas de los mismos. Los ésteres alquílicos preferentes son los ésteres metílicos y etílicos. De manera particularmente preferente, el copolímero es de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

25 El polímero que confiere resistencia al aplastamiento, por ejemplo, el polímero gomoso, puede ser neutro (es decir, no lleva carga) o puede estar cargado. En polímeros neutros, las cadenas laterales (por ejemplo, el grupo alquilo de las cadenas laterales de éster de alquilo) normalmente no están funcionalizadas. En polímeros cargados, la cadena lateral (por ejemplo, el grupo alquilo de las cadenas laterales del éster de alquilo) se funcionaliza normalmente con, por ejemplo, un grupo de amonio cuaternario tal como trimetilamonio. Los grupos trimetilamonio están preferentemente presentes como sales y tienden a hacer que los polímeros sean permeables al agua. Preferentemente, el polímero que confiere resistencia al aplastamiento es neutro (es decir, no está cargado).

30 De manera particularmente preferente el polímero que confiere resistencia al aplastamiento, por ejemplo, un polímero gomoso tal como un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, tiene un peso molecular medio en el intervalo de 50.000 a 200.000, más preferentemente de 60.000 a 150.000, por ejemplo de 70.000 a 100.000. El peso molecular medio es el peso molecular promedio en número.

35 Los polímeros acrílicos y metacrílicos para su uso en las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la invención están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Evonik. Ejemplos representativos de polímeros adecuados incluyen aquellos comercializados con el nombre comercial Eudragit, especialmente Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D y Eudragit® NM 30 D, que son copolímeros neutros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 150.000, son especialmente preferentes.

40 Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden preferentemente del 10 al 50 % en peso, más preferentemente del 20 al 40 % en peso, aún más preferentemente del 25 al 35 % en peso del polímero que confiere resistencia al aplastamiento, es decir, un copolímero de ésteres alquílicos del ácido acrílico y ésteres alquílicos del ácido metacrílico o mezclas de los mismos, basado en el peso total de una partícula.

45 El fármaco puede ser soluble en el polímero que confiere resistencia al aplastamiento, es decir, un copolímero de ésteres alquílicos del ácido acrílico y ésteres alquílicos del ácido metacrílico o mezclas de los mismos. Preferentemente, sin embargo, el fármaco no es soluble en el mismo.

50 Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden preferentemente un agente de control o modificación de la velocidad. Como se usa en el presente documento, la expresión agente de control o modificación de la velocidad se usa para referirse a un componente de las partículas que se incluye con la finalidad de repercutir sobre la tasa de liberación del fármaco de las partículas. Los agentes de control o modificación de la velocidad preferentes para su uso en las partículas son aquellos que proporcionan una liberación controlada, especialmente sostenida.

55 Los agentes de control o modificación de la velocidad preferentes para su uso en la presente invención son materiales hidrófobos, especialmente polímeros hidrófobos. Otros agentes de control o modificación de la velocidad preferentes son materiales insolubles en agua, especialmente polímeros insolubles en agua.

El agente de control o modificación de la velocidad puede ser, aunque no necesariamente, un polímero que confiere resistencia al aplastamiento.

5 Los agentes de control o modificación de la velocidad particularmente preferentes para su uso en las partículas son alquicelulosas. Estos incluyen alquicelulosas naturales y sintéticas. También son adecuados tanto derivados de celulosa solubles en agua como insolubles en agua. Ejemplos representativos de alquicelulosas e hidroxialquicelulosas incluyen metilcelulosa soluble en agua, hidroxipropilcelulosa e hidroxilpropilmetilcelulosa. Un ejemplo de una alquicelulosa insoluble en agua es la etilcelulosa. Una alquicelulosa particularmente preferente para su uso como agente de control o modificación de la velocidad en las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la invención es la etilcelulosa.

15 Las alquicelulosas adecuadas para su uso en las partículas están disponibles en el mercado. Ejemplos de alquicelulosas disponibles en el mercado que pueden estar presentes incluyen etilcelulosa N10 y N45, así como la dispersión acuosa, Surerelease E-7-1940. La etilcelulosa N10 y N45 son particularmente preferentes. Están disponibles de numerosos proveedores. La alquicelulosa puede estar en forma de gránulos, polvo o polvo fino. Todas las formas están disponibles en el mercado.

20 Otros agentes de control o modificación de la velocidad que pueden ser adecuados para el empleo en las partículas de las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen agentes de absorción hidrófilos insolubles, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona y glicolato de sodio de almidón; agentes gelificantes que se hidratan para formar geles para controlar el movimiento del agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de calidad de alto peso molecular (alta viscosidad), poli(óxido de etileno), pectina, goma de algarrobo y goma de xantano; polietilenglicoles de alto peso molecular, tales como PEG 6000; y copolímeros de metacrilato de amonio permeables al agua (también denominados metacrilato de amonio), tales como Eudragit® RL PO.

25 Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden preferentemente del 20 al 50 % en peso del agente de control o modificación de la velocidad, más preferentemente del 25 al 45 % en peso del agente de control o modificación de la velocidad, aún más preferentemente del 30 al 40 % en peso del agente de control o modificación de la velocidad basado en el peso total de una partícula.

35 Las partículas preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la invención también pueden comprender un lubricante. Los lubricantes son adyuvantes de procesamiento que reducen la fricción entre la mezcla o combinación de polímeros y, por ejemplo, las superficies internas de la extrusora. Ejemplos representativos de lubricantes incluyen ácido esteárico, behenato de glicerilo (por ejemplo, en forma de dibehenato de glicerilo), estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y dióxido de silicona (sílice fundida). La presencia del lubricante en la mezcla de extrusión mejora la mezcla, el amasado y el transporte y reduce las fuerzas de adhesión. La extrusión con lubricación suave a temperaturas bajas a moderadas mejora la reproducibilidad entre lotes y reduce la tensión tanto en el producto como en el equipo de fabricación. El dibehenato de glicerilo es un lubricante preferente para su uso en las partículas.

40 La cantidad de lubricante presente en las partículas está preferentemente en el intervalo del 1 al 25 % en peso, más preferentemente del 2 al 15 % en peso, aún más preferentemente del 3 al 10 % en peso basado en el peso total de una partícula.

45 Las partículas preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la invención también comprenden un plastificante. Los plastificantes facilitan la extrusión y reducen la cohesión al proporcionar lubricación interna de cualquier polímero presente. Ejemplos representativos de plastificantes incluyen sólidos insolubles en agua (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), sólidos solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, sacarosa, polietilenglicol) y líquidos (por ejemplo, sebacato de dibutilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriétilo, triacetina, dibutilftalato, dietilftalato, propilenglicol y polisorbato 80). Un plastificante sólido preferente es el alcohol estearílico. También son preferentes los plastificantes líquidos. El citrato de trietilo es un plastificante líquido preferente.

50 La cantidad de plastificante presente en las formas farmacéuticas de la presente invención está preferentemente en el intervalo del 1 al 30 % en peso, más preferentemente del 5 al 20 % en peso, aún más preferentemente del 10 al 15 % en peso, basado en el peso total de una partícula.

55 Los plastificantes a veces pueden actuar como lubricante y los lubricantes a veces pueden actuar como plastificante.

60 La forma farmacéutica también puede comprender un antagonista opioide. Puede estar presente cualquier antagonista opioide convencional, por ejemplo, naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. La naloxona, incluidas sus sales, es particularmente preferente. El antagonista opioide puede estar presente dentro de las partículas o dentro de la matriz. Como alternativa, se puede proporcionar un antagonista opioide en partículas separadas a los fármacos descritos anteriormente. La composición preferente de dichas partículas es la misma que la descrita para las partículas que contienen fármacos.

65

Las formas farmacéuticas particularmente preferentes de la presente invención comprenden naloxona, especialmente clorhidrato de naloxona, y partículas que comprenden un agonista opioide seleccionado de entre oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e hidromorfona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas opioides particularmente preferentes son clorhidrato de oxycodona y clorhidrato de hidromorfona.

La relación de agonista opioide a antagonista opioide en las formas farmacéuticas de la presente invención es preferentemente de 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo, aproximadamente 2:1 en peso. Por ejemplo, cuando el agonista opioide es hidromorfona HCl y el antagonista opioide es naloxona HCl, la relación agonista antagonista puede ser de 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo, aproximadamente 2:1 en peso. Cuando el agonista opioide es oxycodona HCl y el antagonista opioide es naloxona HCl, la relación agonista antagonista puede ser de 1:1 a 3:1 en peso, preferentemente aproximadamente 2:1 en peso.

Cuando el antagonista opioide está presente en las formas farmacéuticas de la invención, la cantidad total de agonista opioide y antagonista opioide presente en las partículas está preferentemente en el intervalo de 5 a 40 % en peso, más preferentemente de 10 a 30 % en peso, aún más preferentemente de 20 a 25 % en peso, basado en el peso total de una partícula. Cuando el agonista opioide es la hidromorfona o una sal de la misma (por ejemplo, la sal HCl) y está presente un antagonista (por ejemplo, naloxona HCl), la cantidad de hidromorfona o sal de la misma presente en la forma farmacéutica es preferentemente de 2-80 mg o de 5-80 mg, por ejemplo, 5, 10, 20, 40 u 80 mg, aún más preferentemente, la cantidad de hidromorfona o sal de la misma es de 2-32 mg, por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 o 32 mg. Cuando el agonista opioide es la oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, la sal HCl) y está presente un antagonista (por ejemplo, naloxona HCl), la cantidad de oxycodona o sal de la misma presente en la forma farmacéutica es preferentemente de 2-32 mg o de 5-80 mg, por ejemplo, 2, 4, 8, 16 o 32 mg, aún más preferentemente, la cantidad de oxycodona o sal de la misma es de 5-80 mg, por ejemplo, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 u 80 mg.

Las cantidades porcentuales adecuadas para cada uno de los componentes preferentes descritos anteriormente de las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención se proporcionan en la siguiente tabla, basado en el peso total de una partícula. La tabla pretende divulgar cualquiera de los intervalos indicados en combinación con cualquiera de los otros intervalos preferentes.

	Intervalo típico %	Intervalo preferente %	Intervalo más preferente %
Agonista opioide	3 a 50	5 a 40	7,5 a 35
Polímero gomoso	10 a 50	20 a 40	25 a 35
Agente de control o modificación de la velocidad	20 a 50	25 a 45	30 a 40
Lubricante	1 a 25	2 a 15	3 a 10
Plastificante	1 a 30	5 a 20	10 a 15

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes, sustancias de deslizamiento y otros agentes modificadores de la liberación. El experto en la técnica podrá determinar fácilmente excipientes adicionales adecuados, así como las cantidades de cada uno de estos excipientes. Ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular las formas farmacéuticas de la invención se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

La lactosa, glucosa o sacarosa, los almidones y sus hidrolizados, la celulosa microcristalina, la cellatosa, los alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, las sales de calcio polisolubles como hidrogenofosfato de calcio, se pueden usar como cargas. La povidona se puede usar como adyuvante de granulación. Preferentemente se pueden usar sílice, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de calcio o magnesio altamente dispersos como agentes de flujo.

Las partículas particularmente preferentes presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden oxycodona o hidromorfona, preferentemente como sus sales de clorhidrato, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, preferentemente Eudragit® NE 30 D o NE 40 D, etilcelulosa como agente de control o modificación de la velocidad, alcohol estearílico y/o citrato de trietilo como plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricante y, opcionalmente, antagonista opioide. Si está presente un antagonista opioide, es preferentemente naloxona, especialmente en forma de su sal de clorhidrato.

Las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la presente invención se preparan preferentemente mezclando los componentes, extruyendo la mezcla por fusión y luego estirando y cortando el producto extruido, por ejemplo, a un diámetro y longitud predeterminados. La mezcla se puede conseguir por cualquier medio

convencional, por ejemplo, mezcla y/o granulación, que consiga la homogeneidad. En un método preferente, la mezcla de los componentes se consigue por granulación. El granulado se seca preferentemente. El granulado luego se puede extruir, estirar y cortar como se describe. Por ejemplo, el fármaco se puede granular junto con los otros componentes para producir gránulos que contienen el fármaco, luego los gránulos se secan y los gránulos secos se extruyen y se cortan. Como alternativa, los componentes menos el fármaco se pueden granular para producir gránulos de placebo. Los gránulos de placebo se secan antes de mezclarse en seco con el fármaco y la mezcla seca resultante se extruye y se corta. Este último es un método preferente para producir partículas que contienen agentes activos sensibles al agua, por ejemplo, la hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como fármaco.

En un método particularmente preferente, un plastificante líquido se mezcla con un polímero de control o modificación de la velocidad (por ejemplo, etilcelulosa) en una cantidad del 5-25 % en peso (basado en el peso del polímero que libera la velocidad) y se deja reposar, por ejemplo, de 5 a 12 horas. Esto permite que el plastificante penetre profundamente en la estructura del polímero, disminuyendo su temperatura de transición vítrea (T_g), y en última instancia, aumentando la resistencia al aplastamiento del polímero de control o modificación de la velocidad. Luego el polímero de control o modificación de la velocidad plastificado se mezcla, por ejemplo, se granula, con los otros componentes, por ejemplo, un agonista opioide, un polímero que confiere resistencia al aplastamiento (por ejemplo, un polímero gomoso y/o un polímero con propiedades plásticas), un lubricante y un plastificante. La mezcla se puede llevar a cabo usando cualquier mezclador convencional.

La extrusión puede llevarse a cabo usando cualquier equipo de extrusión convencional, por ejemplo, una extrusora de fusión, pero preferentemente se usa una extrusora de doble tornillo, que puede tener tornillos de rotación conjunta o de giro contrario. Normalmente, la mezcla (por ejemplo, como un polvo o gránulos secos) es alimentada por un alimentador al primer segmento del cilindro, generalmente a una temperatura relativamente baja (por ejemplo, 10-20 °C), para garantizar un flujo constante a los segmentos del cilindro de mayor temperatura. El alimentador proporciona una corriente uniforme de la mezcla a la extrusora. La consistencia es deseable ya que las tasas de alimentación irregulares y variables pueden producir partículas con propiedades físicas variables, tales como la densidad y la porosidad.

La extrusora preferente está diseñada con tornillos gemelos, preferentemente tornillos que giran en sentido contrario, para la tarea de transportar, mezclar, comprimir, calentar y ablandar la mezcla. Dependiendo de la elección de los componentes de la mezcla y las condiciones de extrusión, puede ser que la mezcla se funda y se ablande. Los tornillos que realizan una parte significativa de este proceso de extrusión están contruidos con diferentes elementos más pequeños elegidos entre diversos elementos de tornillo y elementos amasadores. El tiempo de mezcla y amasado se puede alterar significativamente al cambiar el tipo, la longitud y la configuración de los elementos de tornillo y posiblemente de los elementos amasadores. Los tiempos de residencia cortos y las fuerzas de cizalla moderadas a bajas contribuyen a un procesamiento seguro y un producto estable incluso con fármacos sensibles al calor. Ejemplos de extrusoras adecuadas incluyen las fabricadas por Leistritz, Brabender, Randcastle y Kurimoto Co. Ltd.

Las velocidades de rotación del tornillo pueden desempeñar un papel en la calidad de las partículas producidas. Las altas velocidades de rotación sin una compensación adecuada de la tasa de alimentación de la mezcla pueden producir partículas de alta porosidad con una tasa de liberación del fármaco variable. Por otro lado, la rotación lenta del tornillo induciría tiempos de residencia prolongados innecesarios. Es deseable un vacío conectado al cilindro de la extrusora para eliminar el aire atrapado dentro de la mezcla ablandada y así producir partículas densas de baja porosidad.

Además de la velocidad del tornillo, los otros parámetros influyentes principales son el par motor del tornillo, la temperatura del cilindro individual y la presión y temperatura del cabezal de extrusión. Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C o menos, por ejemplo, 80-100 °C.

El cabezal de extrusión está diseñado normalmente para producir múltiples hebras de diámetro fijo. El número, la forma y el diámetro de los orificios se pueden cambiar para adaptarse a una especificación predeterminada. Normalmente, sin embargo, el diámetro del producto extruido es de 1,0-1,2 mm, es decir, el mismo que el del producto extruido convencional. Por lo tanto, una ventaja de una realización preferente de la presente invención es que el equipo de extrusión convencional se puede usar de la misma manera que durante la preparación de multipartículas convencionales. Esto significa que no hay necesidad de reducir el tamaño de los orificios del troquel (lo que podría resultar en una mayor probabilidad de bloqueos) o de aumentar los niveles de presión requeridos para conseguir la extrusión.

La extrusión también es un proceso de producción bien establecido en la tecnología farmacéutica y es bien conocido por los expertos en la técnica. El experto en la técnica es consciente de que durante el proceso de extrusión, diversos parámetros, tales como la tasa de alimentación, la velocidad del tornillo, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de extrusión (si están disponibles), el contenido de agua, etc., pueden variar con el fin de producir productos de las características deseadas.

Los parámetros anteriormente mencionados dependerán del tipo específico de extrusora usada. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las cuales los componentes de la formulación de la invención se funden, puede estar entre 40 y 120 °C, preferentemente entre 50 y 100 °C, más preferentemente entre 50 y 90 °C, incluso más preferentemente entre 50 °C a 70 °C y lo más preferentemente entre 50 a 65 °C, particularmente si se usan extrusoras de doble tornillo de giro contrario. El experto en la técnica es muy consciente de que no todas las zonas de calentamiento deben calentarse. Particularmente detrás del alimentador en el que se mezclan los componentes, puede ser necesario un enfriamiento de alrededor del 25 °C. La velocidad del tornillo puede variar entre 50 y 500 revoluciones por minuto (rpm), preferentemente entre 100 y 250 rpm, más preferentemente entre 100 y 200 rpm y lo más preferentemente alrededor de 150 rpm, particularmente si se usan extrusoras de doble tornillo de giro contrario. La geometría y el diámetro de la boquilla se pueden seleccionar según sea necesario. El diámetro de la boquilla de las extrusoras comúnmente usadas está normalmente entre 1 y 10 mm, preferentemente entre 2 y 8 mm y lo más preferentemente entre 3 y 5 mm. La relación entre la longitud y el diámetro del tornillo de las extrusoras que se pueden usar para la producción de las formas farmacéuticas en el presente documento descritas es normalmente de alrededor de 40:1.

En general, las temperaturas de las zonas de calentamiento deben seleccionarse de modo que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La tasa de alimentación y la velocidad del tornillo se seleccionarán de manera que los compuestos farmacéuticamente activos se liberen de las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida, independiente e invariable. Si, por ejemplo, se aumenta la tasa de alimentación, la velocidad del tornillo debe aumentarse de manera correspondiente para garantizar el mismo retardo.

El experto en la técnica sabe que todos los parámetros mencionados anteriormente dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusora, geometría de tornillo, número de componentes, etc.) y pueden tener que adaptarse de modo que el producto extruido producido tenga las propiedades deseadas.

Preferentemente, el producto extruido de fusión luego se estira. Esto se lleva a cabo preferentemente mientras el producto extruido todavía es flexible. Preferentemente, el estiramiento se lleva a cabo usando la cinta transportadora que transporta el producto extruido al granulador y/o los rodillos de presión del granulador. De manera particularmente preferente, la velocidad de la cinta transportadora y la velocidad de los rodillos de presión están coordinadas y ajustadas para conseguir el estiramiento deseado. Normalmente, la cinta transportadora y/o los rodillos de presión están configurados para procesar el producto extruido a una velocidad mayor de la que sale de la extrusora. Sin embargo, el experto en la técnica podrá determinar fácilmente las configuraciones adecuadas para la extrusora, la cinta transportadora, los rodillos de presión, etc. con el fin de lograr el estiramiento deseado.

Durante el proceso de estiramiento, el diámetro del producto extruido de fusión disminuye y la longitud del producto extruido aumenta correspondientemente. Preferentemente, el estiramiento reduce el diámetro del producto extruido de fusión al 80-30 % de su diámetro original, más preferentemente al 75-40 %, aún más preferentemente al 70-45 %, aún más preferentemente al 60-50 %, por ejemplo, aproximadamente al 50 % de su diámetro original. La cantidad máxima por la cual se puede estirar el producto extruido de fusión podría ser la que reduce el diámetro del producto extruido hasta un diámetro en el intervalo de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 30 % (por ejemplo, el 30 %) del diámetro original, dependiendo de la composición del producto extruido de fusión y/o del tamaño de partícula del fármaco presente en él.

De manera particularmente preferente, el diámetro medio del producto extruido de fusión estirado es inferior a aproximadamente 1000 µm, más preferentemente inferior a aproximadamente 800 µm, aún más preferentemente inferior a aproximadamente 650 µm, por ejemplo, inferior a 600 o 500 µm, e incluso más preferentemente aún, inferior a aproximadamente 450 µm, por ejemplo, entre aproximadamente 300 µm y aproximadamente 400 µm. El diámetro medio mínimo de las partículas se determina en gran medida por el grado en que el producto extruido se puede estirar de manera confiable sin romperse y podría ser, por ejemplo, aproximadamente 500 µm, 400 µm, 300 µm o 200 µm. De nuevo, esto depende de la composición precisa del producto extruido. Por lo tanto, el diámetro medio del producto extruido de fusión estirado está preferentemente en el intervalo de 200-1000 µm, más preferentemente 400-800 µm, aún más preferentemente 450-700 µm, todavía más preferentemente 500-650 µm, por ejemplo, aproximadamente 500-600 µm. En otras realizaciones preferentes, el diámetro medio del producto extruido de fusión estirado está en el intervalo de 300-600 µm, por ejemplo, 400-500 µm.

El diámetro del producto extruido de fusión estirado es preferentemente uniforme a lo largo del tiempo. Por lo tanto, los diámetros medios de partícula mencionados anteriormente se alcanzan preferentemente $\pm 20\%$, y más preferentemente $\pm 10\%$, por ejemplo, $\pm 5\%$.

La medición del diámetro del láser se puede emplear opcionalmente entre la cinta transportadora y el granulador para controlar de forma continua el diámetro del producto extruido. La información proporcionada por el sistema de control puede usarse para guiar el ajuste de la velocidad de la cinta transportadora y/o la velocidad del rodillo de presión. La medición del diámetro del láser también se puede usar para determinar el diámetro medio del producto extruido.

Para producir las partículas presentes en la forma farmacéutica de la presente invención, se corta el producto extruido de fusión estirado. El corte se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica. Por ejemplo, el producto extruido estirado puede alimentarse a un granulador mediante rodillos de presión. A continuación, el granulador corta el producto extruido alimentado, por ejemplo, usando un cortador de cuchillas rotatorio, a una longitud predeterminada, por ejemplo, a una longitud media inferior a aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud media inferior a aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente una longitud media inferior a aproximadamente 650 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 600 μm o 500 μm . En otras realizaciones preferentes, el producto extruido alimentado se corta a una longitud media de entre aproximadamente 300 y 600 μm , por ejemplo, aproximadamente 400 μm , 450 μm o 500 μm . La tasa de alimentación, por ejemplo, la velocidad de la cinta transportadora, del producto extruido de fusión y la velocidad de corte del granulador determinan en gran medida la longitud de las partículas. La longitud media mínima de las partículas puede ser, por ejemplo, de 400 μm a 200 μm (por ejemplo, 200 μm). Por lo tanto, la longitud media de las partículas está preferentemente en el intervalo de 200-1000 μm , por ejemplo, aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm o aproximadamente 500 μm , más preferentemente 400-800 μm , por ejemplo, aproximadamente 400-500 μm , aún más preferentemente 450-700 μm , por ejemplo, aproximadamente 450-600 μm , todavía más preferentemente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm .

En las formas farmacéuticas de la presente invención, las partículas descritas anteriormente se incorporan en una matriz. Como se usa en el presente documento, el término "matriz" se usa para referirse a una fase continua presente en la forma farmacéutica. La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención comprende uno o más agentes formadores de gel y opcionalmente una silicona. Las siliconas preferentes se describen a continuación.

Los agentes formadores de gel preferentes son polímeros. Los pesos moleculares medios de los polímeros presentes en la matriz son promedios numéricos, a menos que se especifique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente formador de gel" se usa para referirse a un compuesto que, al entrar en contacto con un disolvente (por ejemplo, agua), absorbe el disolvente y se hincha, formando así una sustancia viscosa o semi-viscosa. Esta sustancia puede moderar la liberación del fármaco de las partículas embebidas en medios alcohólicos acuosos y acuosos. Tras la hidratación completa, se produce normalmente una solución o dispersión viscosa espesa que reduce y/o minimiza significativamente la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de fármaco solubilizado y que se puede extraer en una jeringa. El gel que se forma también puede reducir la cantidad global de fármaco extraíble con el disolvente atrapando el fármaco dentro de una estructura de gel. Por lo tanto, el agente formador de gel puede desempeñar un papel importante en conferir un cierre inviolable a las formas farmacéuticas de la presente invención.

Los agentes formadores de gel preferentes que se pueden usar en las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, normalmente polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles. Los polímeros preferentes para su uso como un agente formador de gel muestran un alto grado de viscosidad en contacto con un disolvente adecuado. La alta viscosidad puede mejorar la formación de geles altamente viscosos cuando un adicto hace intentos para aplastar y disolver el contenido de una forma farmacéutica en un vehículo alcohólico acuoso y/o acuoso e inyectarlo por vía intravenosa.

Ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse como un agente formador de gel incluyen poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos. Las características preferentes de cada uno de estos polímeros se describen a continuación.

Las siliconas y los agentes formadores de gel (por ejemplo, polímeros) particularmente preferentes para su uso en las formas farmacéuticas de la presente invención son aquellos que son curables. Como se usa en el presente documento, el término curable se usa para referirse a agentes, normalmente polímeros, que pueden experimentar reticulación, por ejemplo, mediante calentamiento. La reticulación que se introduce durante el proceso de curado sirve para templar o endurecer el agente, por ejemplo, el polímero, y así transmitir resistencia al aplastamiento a la forma farmacéutica. Dichas formas farmacéuticas son particularmente preferentes ya que comprenden dos mecanismos para proporcionar resistencia al aplastamiento, concretamente a través de la matriz curada, así como las partículas.

Ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse como agentes curables incluyen poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), carbómeros, ácidos poli(urónicos), siliconas y mezclas de los mismos. Un agente de formación de gel curable particularmente preferente es el poli(óxido de etileno). Otro agente curable preferente es la silicona.

60 Poli(óxido de etileno)

La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un poli(óxido de etileno) (PEO). El PEO presente en las formas farmacéuticas de la presente invención es preferentemente un homopolímero. De manera particularmente preferente, el PEO es un homopolímero que tiene la repetición de grupos oxietileno, es decir, $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$ en el que n puede ser de aproximadamente 2000 a aproximadamente 180.000.

De manera particularmente preferente, el PEO tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 1.000.000, por ejemplo, basado en mediciones reológicas. Aún más preferentemente, el PEO tiene un peso molecular medio de aproximadamente 2.000.000 a aproximadamente 7.000.000, por ejemplo, de aproximadamente 3.000.000 a aproximadamente 4.000.000.

5 Preferentemente, el PEO tiene una viscosidad de 400 a 5.000 cps como una solución acuosa al 2 % a 25 °C, más preferentemente el PEO tiene una viscosidad de 400 a 800 cps como una solución acuosa al 2 % a 25 °C; todavía más preferentemente una viscosidad de 2.000 a 4.000 cps como una solución acuosa al 2 % a 25 °C. El PEO también puede tener preferentemente una viscosidad de 1.500 a 12.000 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C, más preferentemente una viscosidad de 1.650 a 5.500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C, aún más preferentemente una viscosidad de 5.500 a 7.500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C y todavía más preferentemente una viscosidad de 7.500 a 10.000 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C.

15 De manera particularmente preferente, el PEO presente en las formas farmacéuticas de la invención es un polímero que tiene un peso molecular medio y viscosidad como se describe en la tabla a continuación. Por ejemplo, un PEO preferente para su uso en las formas farmacéuticas de la presente invención tiene un peso molecular medio de 4.000.000 y una viscosidad de 1650-5500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C. Otro PEO preferente para su uso en las formas farmacéuticas de la presente invención tiene un peso molecular medio de 5.000.000 y una viscosidad de 5.550-7.500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C. Otro PEO preferente más para su uso en las formas farmacéuticas de la presente invención tiene un peso molecular medio de 7.000.000 y una viscosidad de 7.500-10.000 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C.

Peso molecular	Intervalo de viscosidad a 25 °C (CPS)	
	Solución al 2 %	Solución al 1 %
1.000.000	400-800	
2.000.000	2.000-4.000	
4.000.000		1.650-5.500
5.000.000		5.500-7.500
7.000.000		7.500-10.000

25 En algunas realizaciones de la presente invención, la matriz puede comprender una mezcla de PEO que tiene diferentes pesos moleculares. Por ejemplo, puede ser ventajoso en algunas formas farmacéuticas incluir PEO que tiene un peso molecular medio, basado en mediciones reológicas, de al menos 1.000.000 (por ejemplo 2.000.000-7.000.000 como se describe anteriormente) así como PEO que tiene un peso molecular medio, basado en mediciones reológicas, inferior a 1.000.000 (por ejemplo, 200.000-800.000). Dichas formas farmacéuticas pueden poseer las características ventajosas de resistencia al aplastamiento y liberación del fármaco modificada y/o controlada, por ejemplo, sostenida.

El PEO que es adecuado para su uso en las formas farmacéuticas de la invención está disponible en el mercado en Dow. Por ejemplo, Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301NF o Polyox WSR 303NF se pueden usar en las formas farmacéuticas de la presente invención.

35 Poli(alcohol vinílico)

La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un poli(alcohol vinílico). El poli(alcohol vinílico) tiene preferentemente un peso molecular medio de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 200.000. La viscosidad del poli(alcohol vinílico) es preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 65 cps como una solución acuosa al 4 % a 25 °C.

45 El poli(alcohol vinílico) usado en la matriz es preferentemente un polímero soluble en agua. El poli(alcohol vinílico) preferente tiene la fórmula $-(C_2H_4O)_n-$ en la que n puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000. Ejemplos representativos de polímeros de poli(alcohol vinílico) disponibles en el mercado que se pueden usar en la matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen PVA, USP, disponible en Spectrum Chemical Manufacturing Corporation.

50 Hidroxipropilmetilcelulosa

La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa. La viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa es preferentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 150.000 cps, más preferentemente de aproximadamente 3.000 a 120.000 cps, por ejemplo, 3.000-5.600 cps, 11.250-21.000 cps u 80.000-120.000 cps, como una solución acuosa al 2 % a 25 °C. La hidroxipropilmetilcelulosa presente en la matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención es preferentemente un polímero soluble en agua. Ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa disponibles en el mercado que se pueden usar en las formas farmacéuticas incluyen Methocel™ K4M, Methocel™ K15M y

Methocel™ K100M disponibles en The Dow Chemical Company.

Carbómeros

- 5 La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un carbómero. Los carbómeros tienen preferentemente un peso molecular que varía de 700.000 a aproximadamente 4.000.000.000. La viscosidad del carbómero está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4000 a aproximadamente 39.400 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C a pH neutro. Ejemplos de carbómeros disponibles en el mercado que pueden estar presentes en la matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen Carbopol® 934P NF, Carbopol® 974P NF y Carbopol® 971P NF, disponibles en Lubrizol.

Ácidos poli(urónicos)

- 15 La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un ácido poli(urónico), preferentemente un ácido poli(urónico) soluble en agua. Ejemplos de sales solubles en agua de ácido poli(urónico) que pueden usarse en la matriz incluyen sales de metales alcalinos de ácido algínico y sales de metales alcalinos de ácido péctico. En las matrices preferentes, la sal soluble en agua del ácido poli(urónico) es una sal del ácido algínico, que en realidad es una mezcla de dos ácidos (poli)urónicos, concretamente, ácido manurónico y ácido gularónico. Ejemplos de sales de metales alcalinos del ácido algínico que se pueden usar en las matrices de las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen alginato de sodio, alginato de potasio y alginato de amonio. Se puede usar una mezcla de las mismas o diferentes sales de ácido algínico de las mismas o diferentes viscosidades.

Siliconas

- 25 La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender una silicona, preferentemente una silicona que puede curarse a una temperatura inferior a 100 °C. Las siliconas particularmente preferentes son aquellas que comprenden polidiorganosiloxanos que tienen grupos orgánicos insaturados unidos a silicio, por ejemplo, grupos vinilo, disponibles para la reacción con polidiorganosiloxanos que tienen átomos de hidrógeno unidos a silicio. Las siliconas adecuadas se describen en el documento EP-A-0425154.

- 30 La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender opcionalmente un lubricante. Los lubricantes preferentes son aquellos que se describen anteriormente en relación con la composición de las partículas. La cantidad de lubricante presente en la matriz está preferentemente en el intervalo del 1-10 % en peso, preferentemente del 2-5 % en peso, basado en el peso total de la matriz.

- 35 La matriz de las formas farmacéuticas de la presente invención puede contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes, sustancias de deslizamiento, agentes reguladores de la humedad y desintegrantes. El experto en la técnica podrá determinar fácilmente las cantidades adecuadas de cada uno de estos excipientes.

- 40 Las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden el 30-55 % en peso, preferentemente el 35-45 % en peso de partículas, basado en el peso total de la forma farmacéutica. Las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden el 30-70 % en peso, preferentemente el 45-65 % en peso, todavía más preferentemente el 50-60 % en peso de matriz, basado en el peso total de la forma farmacéutica. Una ventaja de las formas farmacéuticas de la presente invención es que las mismas partículas pueden mezclarse con material de matriz en diferentes cantidades para producir de ese modo formas farmacéuticas de diferentes resistencias. Además, debido a que las formas farmacéuticas de la invención tienen excelentes propiedades de cierre inviolable, pueden prepararse formas farmacéuticas de alta resistencia que proporcionan liberación de fármaco durante largos períodos de tiempo. Ventajosamente, dichas formas farmacéuticas solo necesitan dosificarse una o dos veces al día.

- 50 Las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier método convencional. Preferentemente, sin embargo, las formas farmacéuticas se preparan por compresión. Por lo tanto, las partículas como se definió en lo anterior en este documento se mezclan preferentemente, por ejemplo, se combinan y/o se granulan (por ejemplo, granulado en húmedo), con material de matriz y la mezcla resultante (por ejemplo, combinado o granulado) se comprime luego, preferentemente en moldes, para formar comprimidos. También se prevé que las partículas descritas en el presente documento puedan incorporarse a una matriz usando otros procesos, tales como la granulación por fusión (por ejemplo, el uso de alcoholes grasos y/o ceras solubles en agua y/o ceras insolubles en agua) o granulación de alta cizalla, seguido de compresión.

- 60 Cuando la matriz de la forma farmacéutica comprende un agente curable, por ejemplo, PEO, el proceso de preparación también incluye preferentemente una etapa de calentamiento de la forma farmacéutica que comprende el material curable, por ejemplo, PEO, a una temperatura de al menos aproximadamente 60 °C, preferentemente al menos aproximadamente 65 °C, más preferentemente al menos aproximadamente 70 °C, por ejemplo 50-100 °C. En métodos particularmente preferentes, la forma farmacéutica se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C, preferentemente de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 85 °C o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C. Este proceso de calentamiento o "curado" le da al agente

curable, por ejemplo, PEO, sus propiedades de resistencia al aplastamiento. La etapa de calentamiento o curado se lleva a cabo preferentemente durante un período de tiempo adecuado para conseguir las propiedades de resistencia al aplastamiento deseadas. Esto puede ser, por ejemplo, al menos 1 minuto. En los métodos preferentes para fabricar las formas farmacéuticas de la presente invención, el curado se lleva a cabo durante al menos 5 minutos, preferentemente al menos aproximadamente 15 minutos, más preferentemente al menos aproximadamente 30 minutos, aún más preferentemente al menos aproximadamente 60 minutos, por ejemplo al menos aproximadamente 90 minutos. En métodos particularmente preferentes, el curado se lleva a cabo durante un tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas, aún más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. El curado se lleva a cabo preferentemente después de la formación de la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender opcionalmente un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento cosmético. El recubrimiento se aplica preferentemente después de la formación de la forma farmacéutica. El recubrimiento puede aplicarse antes o después del proceso de curado. Los recubrimientos preferentes son los recubrimientos Opadry® disponibles en Colorcon. Otros recubrimientos preferentes son los recubrimientos Opaglos®, también disponibles en el mercado en Colorcon.

El experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad adecuada de fármaco para incluir en una forma farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de los analgésicos, la cantidad total de fármaco presente en la forma farmacéutica es la suficiente para proporcionar analgesia. La cantidad total de fármaco administrado a un paciente en una dosis variará dependiendo de numerosos factores que incluyen la naturaleza del fármaco, el peso del paciente, la gravedad del dolor, la naturaleza de otros agentes terapéuticos que se administran, etc. Como se mencionó anteriormente, una ventaja de las formas farmacéuticas de la presente invención es que pueden prepararse fácilmente diferentes formas farmacéuticas de resistencia. Como guía general, la cantidad total de fármaco presente en las formas farmacéuticas de la presente invención puede estar en el intervalo de 1 a 500 mg, más preferentemente de 2 a 200 mg, aún más preferentemente de 5 a 100 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50 mg. Por ejemplo, cuando el fármaco es hidromorfona HCl, la cantidad total de fármaco en la forma farmacéutica podría ser 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 o 32 mg. Cuando el fármaco es oxiconona HCl, la cantidad total de fármaco en la forma farmacéutica podría ser 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 u 80 mg.

Las formas farmacéuticas preferentes de la presente invención liberan el fármaco en un perfil de liberación controlada, por ejemplo, cuando se ingiere y se expone a fluidos gástricos y luego a fluidos intestinales. El perfil de liberación preciso se puede alterar, por ejemplo, variando la composición de las partículas, la composición de la matriz y/o las proporciones de partículas y matriz.

Las formas farmacéuticas preferentes de la invención son formas farmacéuticas de liberación extendida. Como se usa en el presente documento, la expresión "forma farmacéutica de liberación extendida" tiene el mismo significado que "forma farmacéutica de liberación sostenida" y "forma farmacéutica de liberación prolongada" y se refiere a una forma farmacéutica que continúa liberando el fármaco durante un período de al menos 6 horas, por ejemplo, al menos 12 horas, cuando se mide en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C. Por lo tanto, a modo de ejemplo, al menos el 5 %, por ejemplo, al menos el 10 %, del fármaco (basado en el peso total del fármaco originalmente presente en la forma farmacéutica) puede liberarse durante la primera hora (es decir, entre 0 y 1 hora) de disolución. Las formas farmacéuticas preferentes de la presente invención continúan liberando el fármaco durante un período en el intervalo de al menos 8 a 12 horas cuando se miden en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C. Otras formas farmacéuticas particularmente preferentes de la presente invención continúan liberando el fármaco durante un período en el intervalo de al menos 12 a 24 horas cuando se miden en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGP) con etanol al 0 % a 37 °C.

En otras formas farmacéuticas preferentes de la invención, la cantidad de fármaco liberado a partir de la forma farmacéutica de liberación extendida en 1 hora cuando se mide en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C es inferior al 20 %, preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 8 %, por ejemplo, inferior al 5 % (basado en el peso total del fármaco originalmente presente en la forma farmacéutica). En otras palabras, las formas farmacéuticas de la invención preferentemente no tienen una alta tasa de liberación inicial. Más bien, las formas farmacéuticas de la invención proporcionan una liberación controlada en todo el perfil de liberación.

Otras formas farmacéuticas preferentes de la invención proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se miden en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C, de aproximadamente el 0-30 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica (por ejemplo, el 10-20 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica) liberada después de 1 hora y más del 80 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica (por ejemplo, el 85-99 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica) liberada después de 12 horas.

Otras formas farmacéuticas preferentes de la invención proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se miden en un aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C,

de aproximadamente el 0 a 30 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica (por ejemplo, el 10-20 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica) liberada después de 1 hora y más del 80 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica (por ejemplo, el 85-99 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica) liberada después de 24 horas. En el caso de estas formas farmacéuticas, preferentemente el 40-70 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica (por ejemplo, el 50-60 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica) se libera después de 12 horas.

Cuando el fármaco presente en la forma farmacéutica es hidromorfona o una sal de la misma (por ejemplo, hidromorfona HCl), la tasa de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica, cuando se mide con el método de la paleta de la USP (como se describe en Pharmacopoeia XXI (1985) a 100 rpm) en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37 °C, es entre el 12,5 y el 42,5 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 55 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 6 horas, siendo la tasa de liberación *in vitro* independiente del pH entre pH 1,6 y 7,2 y es tal que el nivel máximo en plasma de hidromorfona obtenida *in vivo* se produce entre 2 y 4 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

Preferentemente, la tasa de disolución es entre el 17,5 y el 37,5 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 30 y el 50 % (en peso) después de 2 horas, entre el 50 y el 70 % (en peso) después de 4 horas y entre el 60 y el 80 % (en peso) después de 6 horas. Más preferentemente, la tasa de disolución es entre el 22,5 y el 32,5 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 35 y el 45 % (en peso) después de 2 horas, entre el 55 y el 65 % (en peso) después de 4 horas y entre el 65 y el 75 % (en peso) después de 6 horas.

Como se usa en el párrafo anterior, "independiente del pH" significa que la diferencia, en un momento dado, entre la cantidad de hidromorfona liberada a pH 1,6 y la cantidad liberada a cualquier otro pH hasta, e incluido, pH 7,2 (cuando se mide *in vitro* usando el método de la paleta de la USP (como se describe en Pharmacopoeia XXI (1985)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso) es del 10 % (en peso) o menos, siendo las cantidades liberadas, en todos los casos, una media de al menos tres experimentos.

Como se usa en el párrafo anterior, el "nivel máximo en plasma de hidromorfona obtenida *in vivo*" se refiere a la concentración media máxima de hidromorfona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios sanos, cuando los voluntarios se someten a un estudio farmacocinético de una sola dosis.

Preferentemente, el nivel máximo en plasma de hidromorfona se obtiene *in vivo* entre 2,25 y 3,75 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

Cuando el fármaco presente en la forma farmacéutica es oxicodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxicodona HCl), la tasa de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica, cuando se mide con el método de la paleta de la USP (como se describe en Pharmacopoeia XXI (1990) a 100 rpm) en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37 °C es entre el 12,5 y el 42,5 % (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre 25 y 56 % (en peso) de oxicodona liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75 % (en peso) de oxicodona liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85 % (en peso) de oxicodona liberada después de 6 horas, siendo la tasa de liberación *in vitro* independiente del pH tal que el nivel máximo en plasma de hidromorfona obtenida *in vivo* se produce entre 2 y 4,5 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

Preferentemente, la tasa de disolución es entre el 17,5 y el 38 % (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre el 30 y el 50 % (en peso) después de 2 horas, entre el 50 y el 70 % (en peso) después de 4 horas y entre el 60 y el 80 % (en peso) después de 6 horas. Más preferentemente, la tasa de disolución es entre el 17,5 y el 32,5 % (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre el 35 y el 45 % (en peso) después de 2 horas, entre el 55 y el 65 % (en peso) después de 4 horas y entre el 65 y el 75 % (en peso) después de 6 horas.

Como se usa en el párrafo anterior relacionado con la oxicodona, la expresión "sustancialmente independiente del pH" significa que la diferencia, en un momento dado, entre la cantidad de oxicodona liberada a, por ejemplo, pH 1,6, y la cantidad liberada a cualquier otro pH, por ejemplo, pH 7,2 (cuando se mide *in vitro* usando el método de la paleta de la USP (como se describe en la Pharmacopoeia XXII (1990)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso) es del 10 % (en peso) o menos, siendo las cantidades liberadas, en todos los casos, una media de al menos tres experimentos.

Como se usa en el párrafo anterior relacionado con la oxicodona, el "nivel máximo en plasma de oxicodona obtenida *in vivo*" se refiere a la concentración media máxima de oxicodona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios sanos, cuando los voluntarios se someten a un estudio farmacocinético de una sola dosis.

Cuando la forma farmacéutica comprende oxicodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxicodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl), la forma farmacéutica libera preferentemente del 1 al 40 % (en peso), preferentemente del 5 al 35 % (en peso), más preferentemente del 10 al 30 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 15 y el 25 % (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 15 minutos, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas farmacéuticas preferentes liberan del 15 al 20 % (en peso),

del 20 al 25 % (en peso), aproximadamente el 15 % (en peso), aproximadamente el 20 % (en peso) o aproximadamente el 25 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 15 minutos según lo determinado por el método anteriormente mencionado.

5 En otra realización, las formas farmacéuticas que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxycodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl) liberan del 25 al 65 % (en peso), preferentemente del 30 al 60 % (en peso), más preferentemente del 35 al 55 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 40 y el 50 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 1 hora, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas farmacéuticas preferentes liberan del 40 al 45 % (en peso), del 45 al 50 % (en peso), aproximadamente el 40 % (en peso), aproximadamente el 45 % (en peso) o aproximadamente el 50 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 1 hora según lo determinado por el método anteriormente mencionado.

15 En otra realización, las formas farmacéuticas que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxycodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl) liberan del 40 al 80 % (en peso), preferentemente del 45 al 75 % (en peso), más preferentemente del 45 al 70 % (en peso) y aún más preferentemente entre el 45 y el 50 % (en peso), del 50 al 55 % (en peso), del 55 al 60 % (en peso), del 60 al 65 % (en peso) o del 65 al 70 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 2 horas, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas farmacéuticas preferentes liberan aproximadamente el 45 % (en peso), aproximadamente el 50 % (en peso), aproximadamente el 55 % (en peso), aproximadamente el 60 % (en peso), aproximadamente el 65 % (en peso) o aproximadamente el 70 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 2 horas según lo determinado por el método anteriormente mencionado.

25 En otra realización, las formas farmacéuticas que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxycodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl) liberan del 70 al 100 % (en peso), preferentemente del 75 al 95 % (en peso), más preferentemente del 80 al 95 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 80 y el 90 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 4 horas, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas farmacéuticas preferentes liberan del 80 al 85 % (en peso), del 85 al 90 % (en peso), aproximadamente el 80 % (en peso), aproximadamente el 85 % (en peso) o aproximadamente el 90 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 4 horas según lo determinado por el método anteriormente mencionado.

35 En otra realización, las formas farmacéuticas que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxycodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl) liberan del 70 al 100 % (en peso), preferentemente del 75 al 100 % (en peso), más preferentemente del 80 al 95 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 80 y el 85 % (en peso), entre el 85 y el 90 % (en peso) o entre el 90 y el 95 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 7 horas, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas farmacéuticas preferentes liberan aproximadamente el 80 % (en peso), aproximadamente el 85 % (en peso), aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 7 horas según lo determinado por el método anteriormente mencionado.

45 En otra realización, las formas farmacéuticas que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, oxycodona HCl) y naloxona (por ejemplo, naloxona HCl) liberan del 85 al 100 % (en peso), preferentemente del 90 al 100 % (en peso), más preferentemente del 95 al 100 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 97 y el 100 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 12 horas, según lo determinado aplicando el método de la cesta de la USP a pH 1,2 usando HPLC.

50 Una ventaja adicional de las formas farmacéuticas de la presente invención que surge del hecho de que el fármaco está protegido dentro de la matriz de la forma farmacéutica es que el fármaco experimenta poca degradación, si es que la hay. En las formas farmacéuticas preferentes, la pérdida del fármaco por degradación es inferior al 10 % (en peso), preferentemente inferior al 5 % (en peso), aún más preferentemente inferior al 1 % (en peso), después de la exposición a condiciones de almacenamiento aceleradas, de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 6 meses.

55 Las partículas y las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en medicina, por ejemplo, como analgésico. Por lo tanto, las partículas y las formas farmacéuticas son particularmente adecuadas para el tratamiento o manejo del dolor. En dichas formas farmacéuticas, el fármaco es preferentemente un analgésico.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

60 La invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que

la Figura 1 muestra una tasa de disolución hipotética para las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la invención, así como para una forma farmacéutica en sí; las Figuras 2-7 muestran la tasa de disolución *in vitro* para las partículas presentes en las formas farmacéuticas de la invención, así como para una forma farmacéutica en sí.

Procedimientos de prueba• Tasa de disolución *in vitro*

5 Los comprimidos se prueban *in vitro* usando procedimientos convencionales, por ejemplo, el aparato USP 1 (cesta) o el aparato USP 2 (paleta) a, por ejemplo, 50 rpm en, por ejemplo, 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un espectrómetro Perkin Elmer UWWIS Lambda 20, UV a una longitud de onda adecuada para la detección del fármaco presente en ellos. Se pueden probar partículas, comprimidos sin curar, comprimidos curados y manipulados, partículas o comprimidos aplanados. Los comprimidos/partículas manipuladas se aplanan con un martillo usando 7 golpes de martillo realizados de forma manual para transmitir una manipulación física. Las dimensiones del comprimido/partículas antes y después del aplanamiento y los perfiles de disolución se evalúan en muestras separadas.

15 La tasa de disolución para las partículas presentes en la forma farmacéutica de la invención así como para una forma farmacéutica en sí se muestra en la Figura 1. La Figura 1 muestra que la tasa de liberación de fármaco de las partículas es más alta que la de la forma farmacéutica. Sin embargo, la tasa de liberación de fármaco de las partículas no es lo suficientemente alta como para que un adicto consiga un efecto eufórico. Por lo tanto, incluso si un adicto aplasta una forma farmacéutica de la presente invención, la tasa de liberación del fármaco no aumentaría significativamente. Esto reduce la motivación de un adicto para tratar de manipular una forma farmacéutica.

• Prueba del cierre inviolable

(i) Aplastamiento

25 Los comprimidos curados se someten a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 Newtons usando un aparato Schleuniger 2E/106 para evaluar la resistencia a la rotura. Las partículas pueden someterse a la misma o similar prueba de resistencia a la rotura.

(ii) Resistencia a la extracción con etanol

30 Los comprimidos se prueban *in vitro* usando etanol/SGF a concentraciones de etanol del 0 %, 20 % y 40 % para evaluar la capacidad de extracción del alcohol. La prueba se realiza usando procedimientos convencionales, por ejemplo, el aparato USP 1 (cesta) o el aparato USP 2 (paleta) a, por ejemplo, 50 rpm en, por ejemplo, 500 ml de medio a 37 °C, usando un espectrómetro Perkin Elmer UVA/IS Lambda 20, UV a una longitud de onda adecuada para la detección del fármaco presente en ellos. Los puntos de tiempo de muestra incluyen 0,5 y 1 hora.

Ejemplo 1

40 Las partículas que tienen las composiciones resumidas en la Tabla 1 a continuación se preparan de la siguiente manera:

	Partículas A % p/p	Partículas B % p/p
Hidromorfona HCl	10	10
Naloxona HCl	20	20
Etilcelulosa	29	27
Citrato de trietilo	2,9*	5,4**
Alcohol estearílico	10	10
Dibehenato de glicerilo	3,0	3,0
Eudragit NE 40D	25,1	24,6
* 10 % basado en etilcelulosa		
** 20 % basado en etilcelulosa		

45 Una preparación de etilcelulosa/citrato de trietilo se prepara inicialmente colocando etilcelulosa en una mezcladora y añadiendo gradualmente, por ejemplo, mediante pulverización, citrato de trietilo. La mezcla continúa hasta que se obtiene una mezcla uniforme, luego la mezcla se deja reposar durante una noche para que el citrato de trietilo pueda penetrar a través de la etilcelulosa.

50 Luego se añaden a una mezcladora y se mezclan la hidromorfona HCl, la naloxona HCl, el alcohol estearílico, el dibehenato de glicerilo y la preparación de etilcelulosa/citrato de trietilo preparada anteriormente. La mezcla resultante se granula con una dispersión acuosa de Eudragit® NE 40D. El granulado se seca luego hasta peso constante.

A continuación, el granulado seco se extruye. La extrusora de fusión se ajusta a condiciones de extrusión

predeterminadas y se lleva a cabo la extrusión. El producto extruido obtenido tiene un diámetro medio de 1 mm. Luego, la cinta transportadora y los rodillos de presión estiran el producto extruido durante su transferencia al granulador. El producto extruido estirado tiene un diámetro medio de aproximadamente 500 µm. El producto extruido estirado se corta luego en partículas que tienen una longitud media de aproximadamente 500 µm.

- 5 Los comprimidos que tienen las composiciones resumidas en la Tabla 2 a continuación se preparan de la siguiente manera:

Tabla 2

	Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3	Comprimido 4
Partículas (mg)	40	80	160	240
Material de la matriz (mg)	58	116	232	348
Lubricante (mg)	2	4	8	12
Peso total (mg)	100	200	400	600

- 10 Las partículas se mezclan con el material de la matriz y, opcionalmente, otros excipientes. A continuación se añade el lubricante y la mezcla se mezcla para formar una mezcla uniforme. La mezcla se comprime luego en una herramienta adecuada al peso y espesor predeterminados del comprimido.

- 15 Posteriormente, el recubrimiento y el curado se pueden llevar a cabo en una sola pieza del equipo. Si se requiere un recubrimiento antes del curado, el comprimido se calienta a una temperatura predeterminada, se pulveriza y se seca, antes de aumentar la temperatura a la requerida para el curado. Si se requiere curado antes del recubrimiento, el comprimido se calienta a la temperatura requerida durante un tiempo predeterminado y luego se enfría. El recubrimiento por pulverización se puede entonces llevar a cabo opcionalmente a un aumento de peso predeterminado.

20 Ejemplo 2

- 25 Las partículas extruidas por fusión con la composición que se resume en la Tabla 3 a continuación se produjeron en primer lugar preparando (mediante granulación en lecho fluido) gránulos de placebo con la composición que se resume en la Tabla 4 a continuación, en segundo lugar moliendo los gránulos de placebo (usando un molino Retsch con pantalla de 0,5 mm), en tercer lugar combinando los gránulos de placebo molidos con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estearato de magnesio en una mezcladora de cono del tamaño adecuado para producir gránulos mezclados, y finalmente extruyendo por fusión los gránulos mezclados en una extrusora de fusión Leistritz Micro 27 para obtener un producto extruido que se estira y finalmente cortar con un granulador para obtener las partículas extruidas por fusión.

Las partículas obtenidas tenían un diámetro medio de 0,80 mm y una longitud media de 0,84 mm.

Tabla 3

	Ejemplo 2 (partículas extruidas por fusión) mg/unidad
Hidromorfona HCl	4
Naloxona HCl	8
Eudragit NE 40 D	40 (S)
Etilcelulosa (N10)	25,8
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,15
Monoestearato de glicerilo	2
Talco	20
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerol	3
Estearato de magnesio	1
Total	113
S = contenido sólido	

35

Tabla 4

	Ejemplo 2 (gránulos de placebo) mg/unidad
Eudragit NE 40 D	40 (S)
Etilcelulosa (N10)	25,8
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,15

ES 2 713 957 T3

Monoestearato de glicerilo	2
Talco	20
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerol	3
Total	100
S = contenido sólido	

5 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 5 a continuación se fabricaron mezclando las partículas con hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) y estearato de magnesio, seguido de compresión directa (usando una Manesty F3 Betapress) de la mezcla resultante. Estas formas farmacéuticas están fuera del alcance de la reivindicación 1.

Tabla 5

	Ejemplo 2 (comprimidos) (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	56,5
Estearato de magnesio	1,7
Total	171

Ejemplo 3

- 5 Se fabricó un lote de comprimidos a escala de laboratorio con la composición que se resume en la Tabla 6 a continuación mediante granulación húmeda de las partículas del Ejemplo 2 (véase la Tabla 3) con los diversos excipientes (se usó agua como un aglutinante líquido e hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel K4M) como un aglutinante) en un procesador Kenwood, seguido de la compresión del granulado resultante usando un Betapress Manesty F3.

10

Tabla 6

	Ejemplo 3 (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	113
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	285

- 15 Las partículas y los comprimidos se probaron para su disolución usando el aparato de disolución Ph.Eur de paletas a 37 °C, 75 rpm por separado en 500 ml de fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) a pH 1,2 y en 500 ml de etanol al 40 %. Se usaron procedimientos de HPLC convencionales para el ensayo para medir las tasas de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se representan en la Figura 2 adjunta.

Ejemplo 4

- 20 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 7 a continuación se fabricaron mediante el siguiente proceso:

1. Las partículas del Ejemplo 2 y la lactosa se cargaron en el cuenco de un mezclador Kenwood y se mezclaron en seco.
- 25 2. Se añadió agua gota a gota para granular la mezcla hasta que se obtuvieron gránulos grandes.
3. Se añadió HPMC (Methocel K100M) a los gránulos húmedos con mezclado continuo.
4. Se añadió agua adicional ya que la mezcla estaba pulverizada
5. Los gránulos se secaron en un horno Gallenkamp durante 2 horas a 50-55 °C.
6. Los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en una mezcladora Pharmatech.
- 30 7. La mezcla se comprimió en comprimidos usando un Manesty F3 Betapress.

Tabla 7

	Ejemplo 4 (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	113
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel K100M)	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	285

- 35 Las partículas y los comprimidos se probaron para su disolución usando el aparato de disolución Ph.Eur de paletas a 37 °C, 75 rpm en 500 ml de SGF a pH 1,2. Se usaron procedimientos de HPLC convencionales para el ensayo para medir las tasas de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se representan en la Figura 3 adjunta.

Ejemplo 5

- 40 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 8 a continuación se fabricaron mediante el siguiente proceso:

1. Las partículas del Ejemplo 2 y la lactosa se cargaron en un cuenco y se mezclaron en seco.
2. Se añadió agua gota a gota para humedecer en exceso la mezcla hasta obtener grandes gránulos.
3. Se añadió PEO a los gránulos húmedos con mezclado continuo.
4. Los gránulos se secaron en un horno Gallenkamp durante 2 horas a 50-55 °C.
5. Los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en una mezcladora Pharmatech.
6. La mezcla se comprimió en comprimidos usando un Manesty F3 Betapress.
7. Los comprimidos resultantes se curaron a 72 °C durante 1 hora en un horno.

Tabla 8

	Ejemplo 5 (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	113
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301)	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	285

Las partículas y los comprimidos se probaron para su disolución en SGF como en el Ejemplo 4. Los comprimidos se probaron adicionalmente para su disolución en etanol al 40 % como en el Ejemplo 3. Se usaron procedimientos de HPLC convencionales para el ensayo para medir las tasas de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se representan en las Figuras 4 y 5 adjuntas,

Ejemplo 6

Las partículas extruidas por fusión con la composición que se resume en la Tabla 9 a continuación se produjeron en primer lugar preparando (mediante granulación en lecho fluido) gránulos de placebo con la composición que se resume en la Tabla 10 a continuación, en segundo lugar moliendo los gránulos de placebo (usando un molino Retsch con pantalla de 0,5 mm), en tercer lugar combinando los gránulos de placebo molidos con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio (2 mg/unidad) en una mezcladora de cono del tamaño adecuado para producir gránulos mezclados, y finalmente extruyendo por fusión los gránulos mezclados en una extrusora de fusión Leistritz Micro 27 para obtener un producto extruido que se estira y finalmente cortar con un granulador para obtener las partículas extruidas por fusión.

Las partículas obtenidas tenían un diámetro medio de 0,82 mm y una longitud media de 0,81 mm.

Tabla 9

	Ejemplo 6 (partículas extruidas por fusión) mg/unidad
Hidromorfona HCl	4
Naloxona HCl	8
Eudragit NE 40 D	30 (S)
Etilcelulosa (N10)	47,3
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,23
Monoestearato de glicerilo	4,5
Talco	5
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerol	2
Lauril sulfato de sodio	4
Estearato de magnesio	1
Total	115
S = contenido sólido	

Tabla 10

	Ejemplo 6 (gránulos de placebo) mg/unidad
Eudragit NE 40 D	30 (S)
Etilcelulosa (N10)	47,3
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,23

Monoestearato de glicerilo	4,5
Talco	5
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerol	2
Lauril sulfato de sodio	2
Total	100
S = contenido sólido	

5 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 11 a continuación se fabricaron por el proceso del Ejemplo 5 pero sin la etapa 7 (curado de comprimidos), y excepto que en la etapa 1 las partículas de este ejemplo, en lugar del Ejemplo 2, se mezclaron en seco con lactosa y citrato trisódico y, en la etapa 3, se añadió alginato de sodio, en lugar de PEO, a los gránulos húmedos con mezclado continuo.

Tabla 11

	Ejemplo 6 (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	115
Alginato de sodio	113
Lactosa	28,5
Citrato trisódico	28,5
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	287

Ejemplo 7

10 Los comprimidos con la composición que se resume en la Tabla 12 a continuación se fabricaron por el proceso del Ejemplo 5 pero sin la etapa 7 (curado de comprimidos), y excepto que en la etapa 1 las partículas del Ejemplo 6, en lugar del Ejemplo 2, se mezclaron en seco con lactosa y estearato de magnesio y, en la etapa 3, se añadió goma de xantano, en lugar de PEO, a los gránulos húmedos con mezclado continuo.

15

Tabla 12

	Ejemplo 7 (mg/unidad)
Partículas de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	115
Goma de xantano	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	287

20 Las partículas y los comprimidos se probaron para su disolución en SGF como en los Ejemplos 4 y 5. Los comprimidos se probaron adicionalmente para su disolución en etanol al 40 % como en los Ejemplos 3 y 5. Los procedimientos de HPLC convencionales se usaron para el ensayo para medir las tasas de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se representan en las Figuras 6 y 7 adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que comprende:
 - 5 partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco que es un agonista opioide; y una matriz; en donde dichas partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en dicha matriz; dicha matriz comprende una fase continua que comprende un agente formador de gel; y dichas partículas comprenden además un copolímero de ésteres alquílicos de ácido acrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico o mezclas de los mismos;
 - 10 y en donde dicha forma farmacéutica comprende el 30-55 % en peso de dichas partículas extruidas por fusión y el 30-70 % en peso de dicha matriz, basado en el peso total de la forma farmacéutica.
2. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el copolímero se selecciona de entre poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,2 (Eudragit® RL100, Eudragit® RL PO), poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1 (Eudragit® RS100, Eudragit® RS PO) y poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1 (Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D).
3. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dichas partículas comprenden del 10 al 50 % en peso de dicho copolímero, basado en el peso total de una partícula.
4. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichas partículas extruidas por fusión tienen un diámetro y/o una longitud inferiores a 1000 µm.
- 25 5. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dichas partículas comprenden además un agente de control o de modificación de la velocidad.
6. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho agente de control o de modificación de la velocidad es una alquilcelulosa.
- 30 7. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha alquilcelulosa es etilcelulosa.
8. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que dichas partículas comprenden del 20 al 50 % en peso de dicho agente de control o de modificación de la velocidad, basado en el peso total de la partícula.
- 35 9. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho agente formador de gel se selecciona de entre poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros y ácidos poli(urónicos) o mezclas de los mismos.
- 40 10. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agente formador de gel es curable.
- 45 11. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho agonista opioide se selecciona de entre el grupo que consiste en oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
12. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más principios activos adicionales.
- 50 13. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas partículas comprenden oxicodona o hidromorfona, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, etilcelulosa como agente de control o de modificación de la velocidad, alcohol estearílico y/o citrato de trietilo como plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricante y, opcionalmente, un antagonista opioide.
- 55 14. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha oxicodona o hidromorfona está presente como su sal de clorhidrato.
- 60 15. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas partículas comprenden además un antagonista opioide.
16. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento.
- 65 17. Una forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el tratamiento o el manejo del dolor.

18. Un proceso de preparación de una forma farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende:

- 5 i) extruir por fusión una composición que comprende dicho fármaco para formar un producto extruido de fusión;
 - ii) opcionalmente estirar dicho producto extruido de fusión para formar un producto extruido estirado;
 - iii) cortar dicho producto extruido estirado para formar partículas;
 - iv) mezclar dichas partículas con un material de matriz para que dichas partículas formen una fase discontinua en dicha matriz; y
- 10 formar dicha mezcla en una forma farmacéutica.

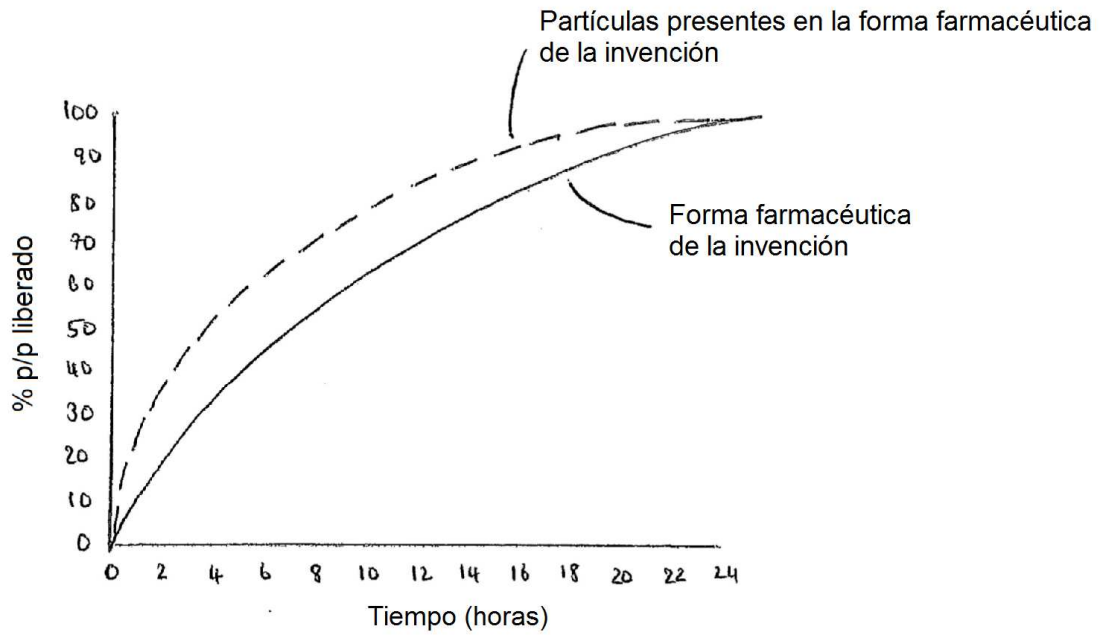


Figura 1

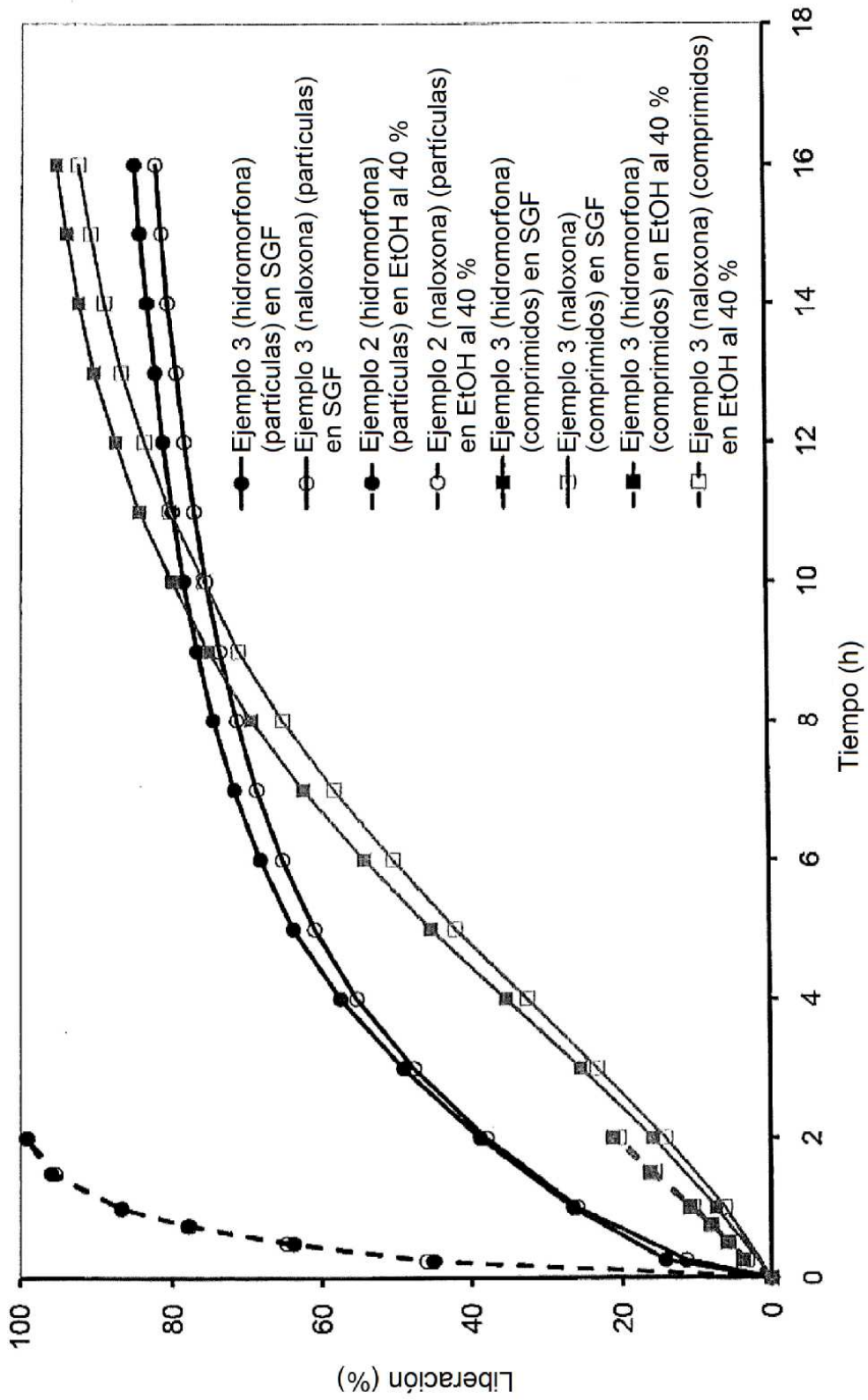


Figura 2

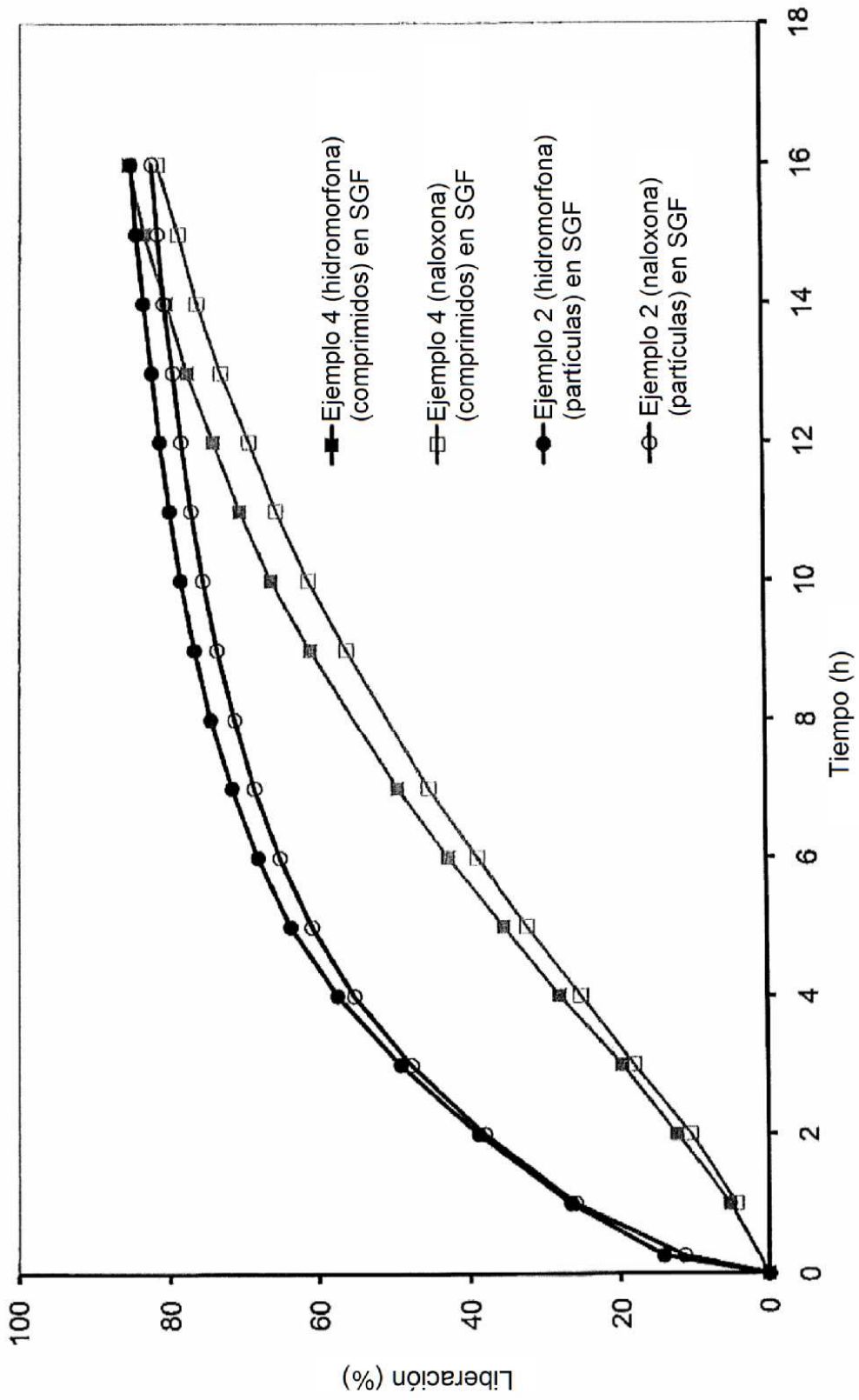


Figura 3

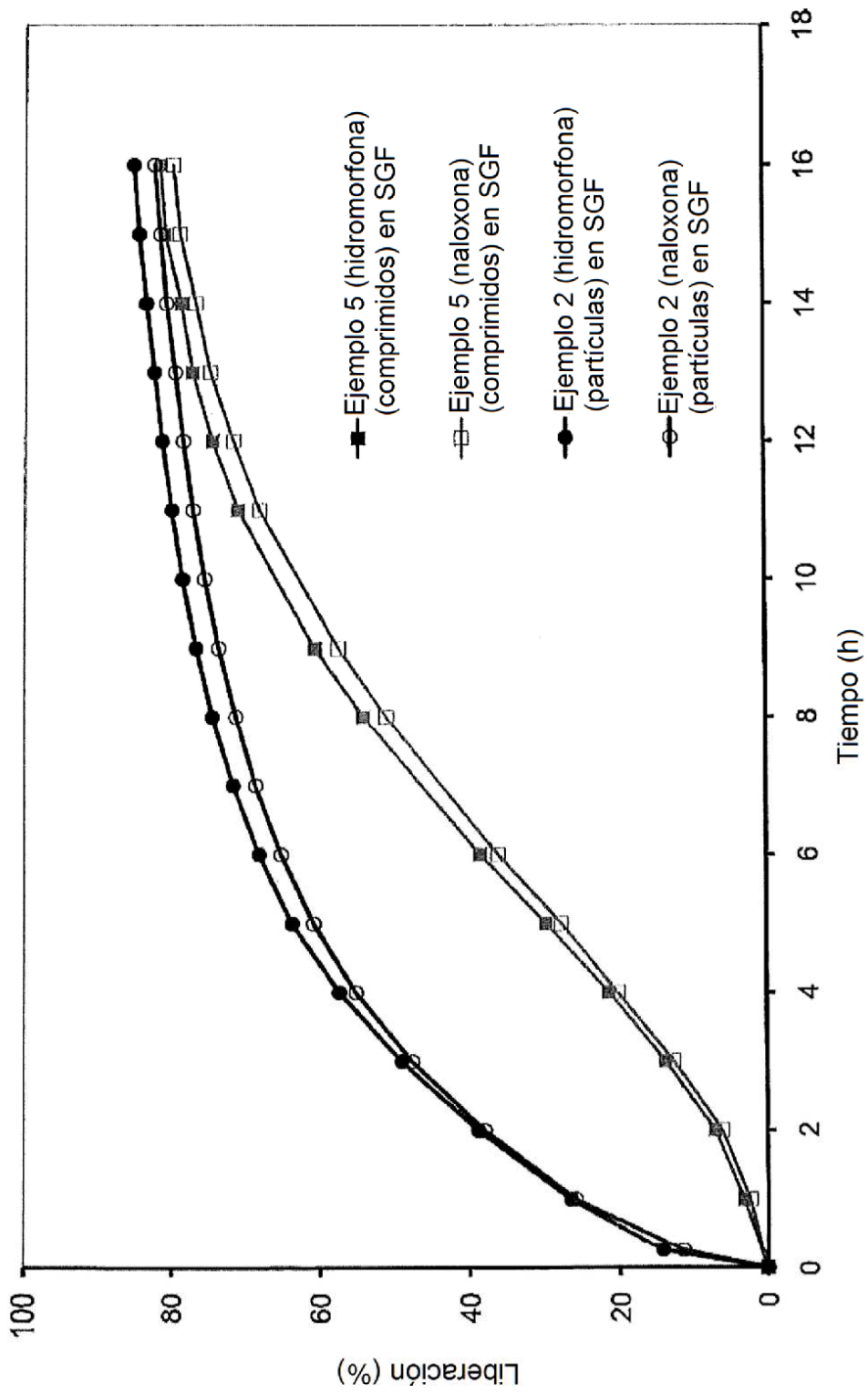


Figura 4

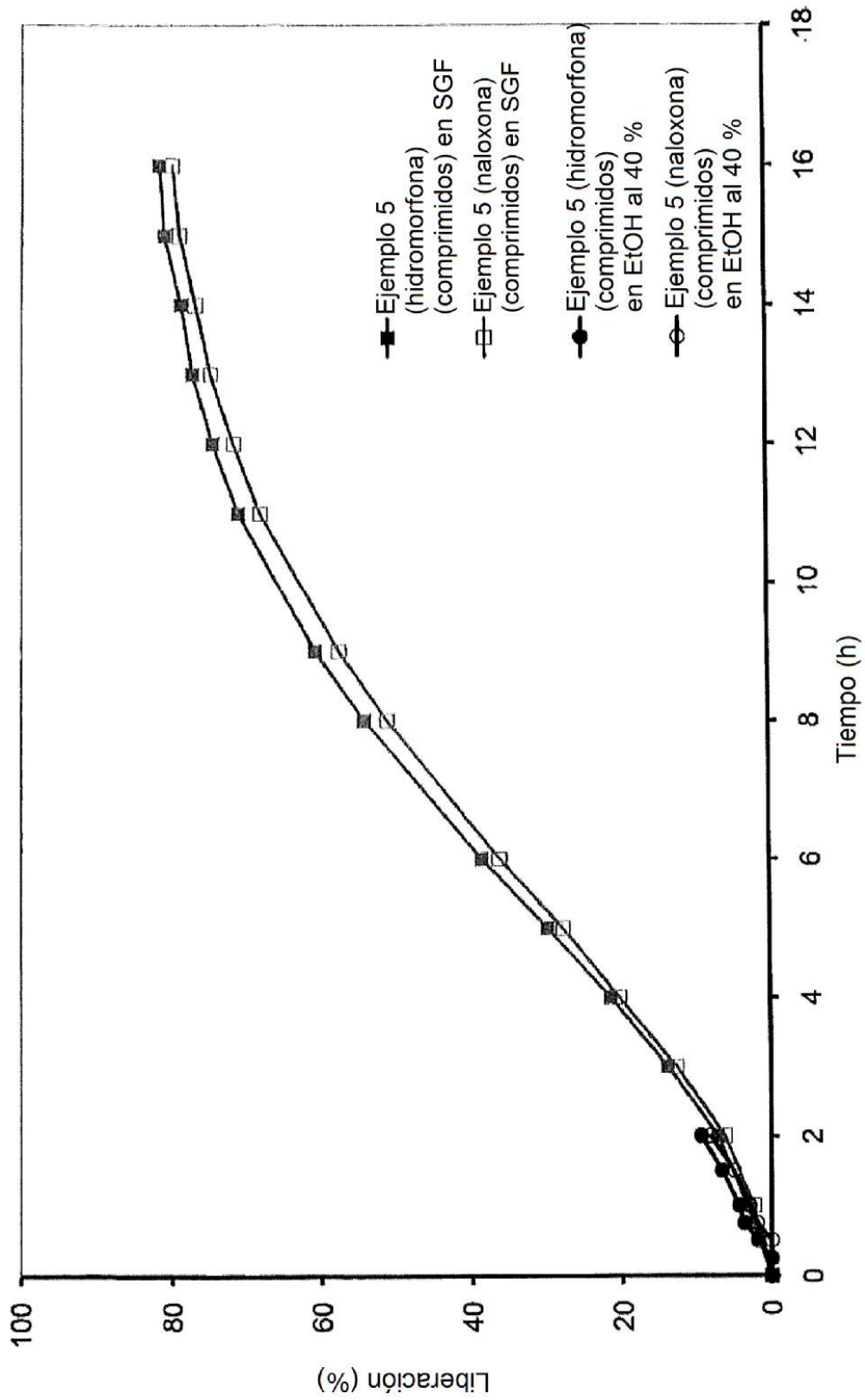


Figura 5

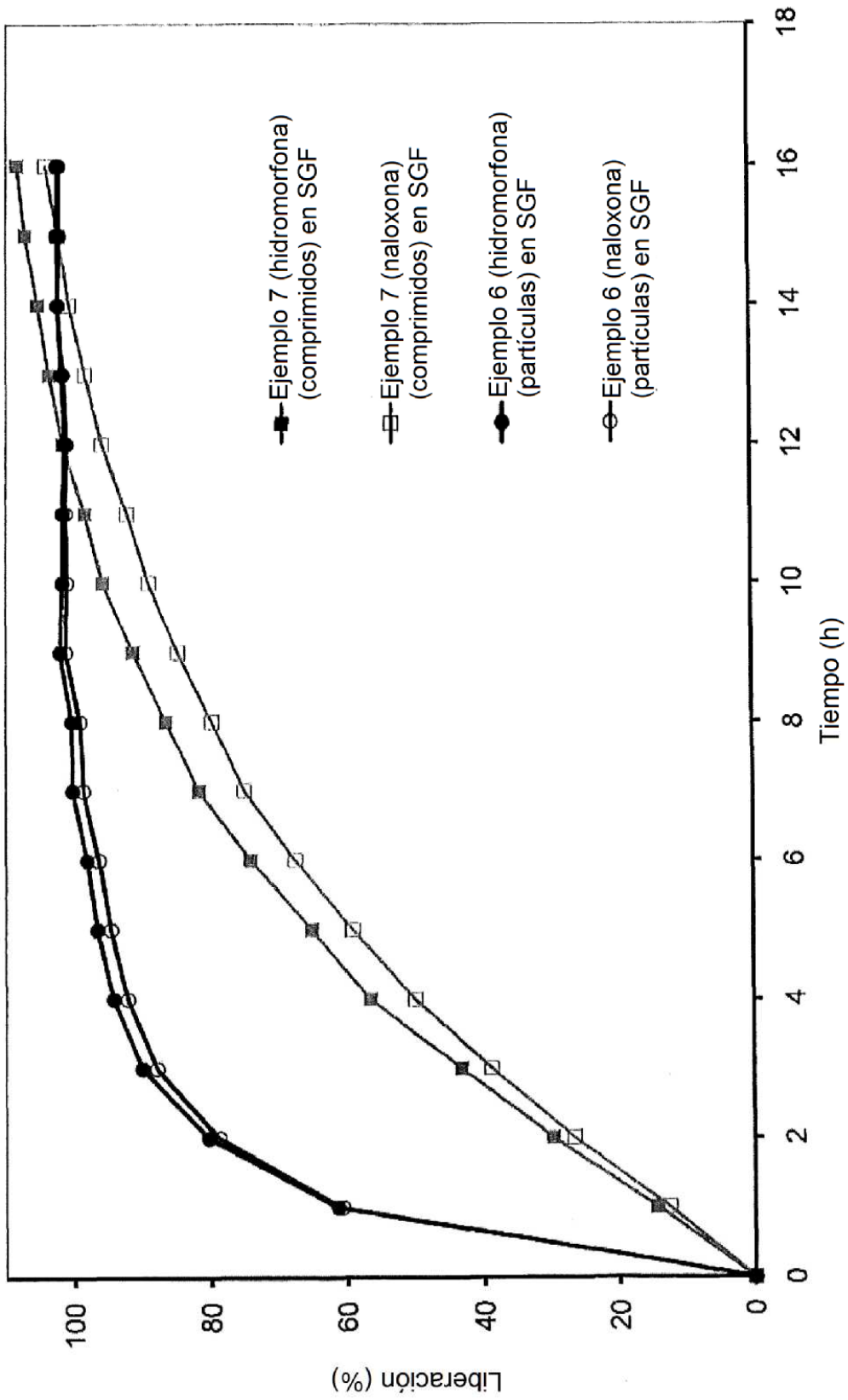


Figura 6

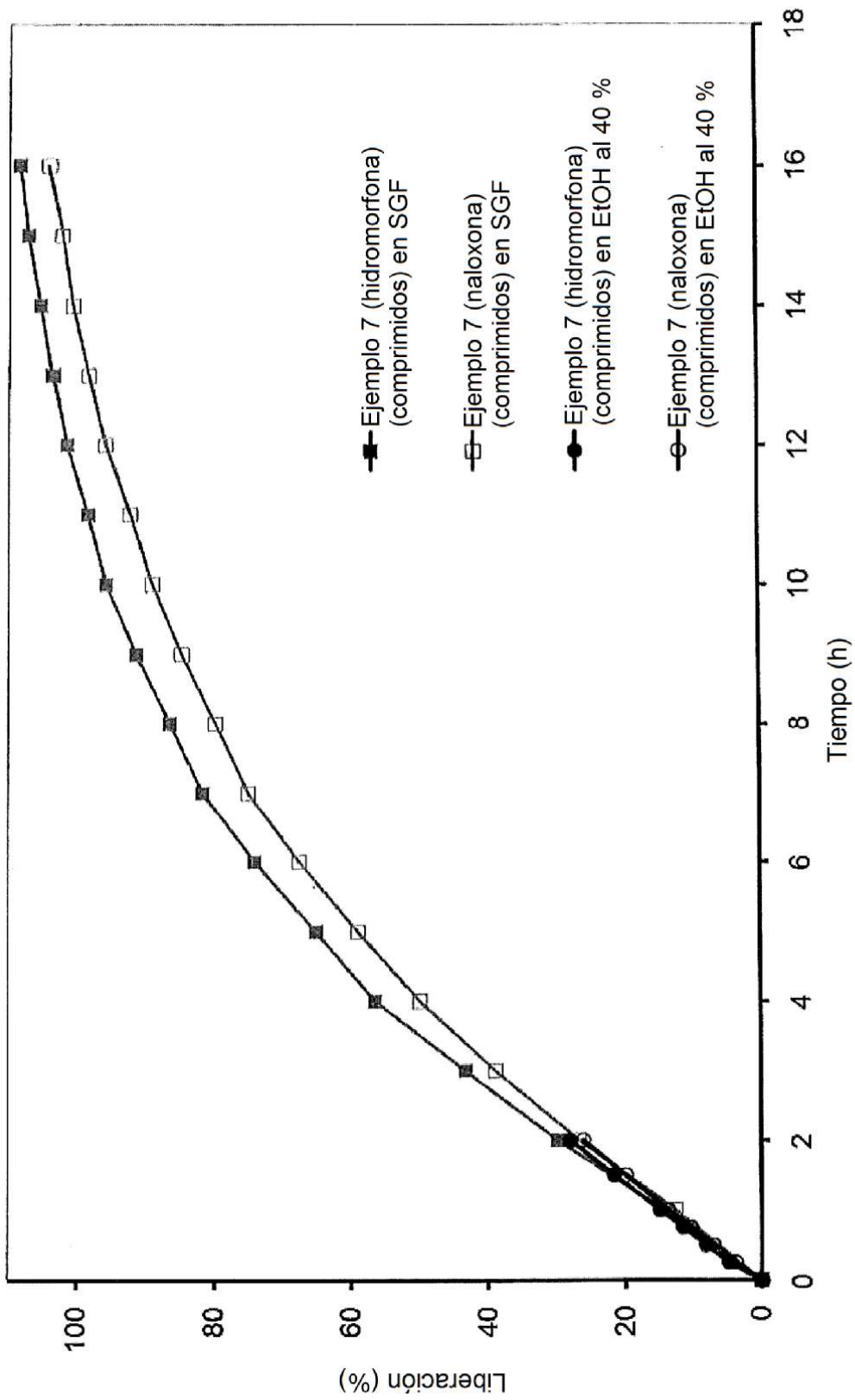


Figura 7