



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 046**

51 Int. Cl.:
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97931455 .6**
96 Fecha de presentación : **24.06.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **1014941**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2000**

54 Título: **Formulación farmacéutica extruible por fusión en caliente.**

30 Prioridad: **26.06.1996 US 20623 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2009

73 Titular/es: **The Board of Regents, The University of Texas System**
201 West 7th Street
Austin, Texas 78701, US

72 Inventor/es: **McGinity, James y Zhang, Feng**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 325 046 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

Formulación farmacéutica extruible por fusión en caliente.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas extruibles por fusión en caliente a base de poli(óxido de etileno) (PEO). La invención se refiere más específicamente a formulaciones que se han preparado por extrusión por fusión en caliente de mezclas que contienen PEO de alto peso molecular y un compuesto terapéutico para su utilización en la administración del fármaco de liberación controlada.

Antecedentes de la invención y Descripción de la técnica anterior

Las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden PEO y un compuesto terapéutico son conocidas en la técnica. Estas formulaciones generalmente presentan PEO como componente minoritario y requieren otros compuestos con el fin de convertir la formulación en una de liberación controlada.

Es conocida la extrusión por fusión en caliente como procedimiento para producir formulaciones farmacéuticas de liberación controlada a base de polímeros, tales como la celulosa modificada, derivado de poli(metacrilato) poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(etileno), poli(acetato de vinilo-co-ácido metacrílico), resinas epoxi y caprolactonas. Estos procedimientos no dan a conocer la utilización de poli(óxido de etileno).

Se ha dado a conocer la extrusión por fusión en caliente como procedimiento para producir formulaciones farmacéuticas a base de poli(etilenglicol) que comprende un "modificador de velocidad de erosión". Estas composiciones específicas se ha descrito que contienen además vestigios de PEO de alto peso molecular, y el procedimiento de extrusión por fusión en caliente utilizado para prepararlas requiere varias etapas. Estas composiciones específicas están basadas también en un sistema de administración de fármacos de matriz de bajo punto de fusión, son principalmente para administración sublingual y transdérmica en lugar de oral y no son formulaciones de liberación lenta de actuación prolongada.

El documento US-A-4.713.243 da a conocer una película fina de una o múltiples capas extruidas que contiene un medicamento de liberación controlada que comprende una capa bioadhesiva, capa bioadhesiva que comprende un polímero de óxido de etileno que contiene un peso molecular entre 3.000.000 hasta 5.000.000, un plastificante y más constituyentes. Los plastificantes adecuados se seleccionan de entre glicoles tales como propilenglicoles y polietilenglicol; alcoholes polihídricos tales como glicerina y sorbitol; ésteres de glicerol tales como triacetato de glicerol; triglicéridos de ácido graso tal como NEOBEE* M-5 y MYVEROLS*; aceite mineral; aceites vegetales tales como aceite de ricino, etc.

El documento EP-A-0 008 131 da a conocer una composición soluble en agua, no tóxica de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, propilenglicol agua y un estabilizante que permite que el tratamiento termoplástico del poli(óxido de etileno) de alto peso molecular proceda más fácilmente sin descomposición extensa de polímero. Las composiciones pueden utilizarse para producir artículos modelados tales como películas y tubos; pueden también utilizarse como adhesivos para la dentadura.

Apicella, *et al.*: "Poly(ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic device for drug release", "Biomaterials", vol. 14, n° 2, 1993, páginas 83-90, xp002344055) da a conocer una interpretación de una liberación del fármaco de comprimidos de polímero hinchable en agua monolítico y soluble. El artículo da a conocer poli(óxido de etileno) (PEO) y dispositivos monolíticos de mezclas de PEO de diferentes pesos moleculares para la liberación del fármaco que utiliza tecnología de liberación controlada por difusión.

El documento WO 90/03776 da a conocer un excipiente para un compuesto farmacéutico que funde a la temperatura del cuerpo pero que no se deforma espontáneamente a temperaturas más elevadas encontradas en el transporte y almacenamiento, y que comprende: 75-90% de polietilenglicol de bajo P.M. (P.M. aproximadamente 37°C); 0-4% de polietilenglicol de medio a alto P.M.; 0-4% de ácido carboxílico saturado de cadena larga; 0-4% de óxido de polietileno (P.M 100.000 - 5.000.000); 10-20% de sílice coloidal. El excipiente es particularmente ventajoso para la preparación de formas farmacéuticas para administración bucal de compuestos farmacéuticos.

El documento EP-A-232 877 da a conocer formas farmacéuticas bucales para la administración a través de las mucosas de fármacos que comprenden un compuesto farmacéutico dispersado en una matriz desgastable que comprende desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 75 por ciento en peso de un componente de polietilenglicol de bajo peso molecular, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 65 por ciento en peso de un componente de polietilenglicol de medio o alto peso molecular, forman aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de un polímero auxiliar de alto peso molecular.

Alderman *et al.* (documento EP 0 177 893 A2) dan a conocer "una matriz de liberación lenta termoformable para la liberación prolongada de un material orgánico" activo que comprende "un gel termoplástico soluble en agua que tiene hidroxipropilmetilcelulosa, soluble en agua", un plastificante y "una cantidad eficaz de un material orgánico activo dispersado en un gel". El plastificante puede ser un poli(etilenglicol) de bajo peso molecular.

Mooney *et al.* (documento EP 0 598 606 A1) se refieren a “composiciones que comprenden un polímero termoplástico soluble en agua; un polímero soluble en agua derivado de un ácido carboxílico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y un plastificante”. El polímero termoplástico soluble en agua puede ser poli(óxido de etileno) y las composiciones pueden prepararse a medida que funde en caliente.

5

El inconveniente principal de estos diversos procedimientos ha sido el requisito de varios componentes que consiste en conseguir el perfil de liberación controlada deseado y el potencial para la pérdida de actividad farmacológica del agente terapéutico incluido.

10

Los procesos de extrusión por fusión en caliente en la técnica generalmente han requerido temperaturas elevadas y por esta razón, podrían producir descomposición del agente terapéutico o de la matriz polimérica utilizada en la formulación. La extrusión por fusión en caliente de PEO de alto peso molecular mezclado con un compuesto terapéutico no es conocida en la técnica.

15

No se ha apreciado que un compuesto terapéutico a base de PEO de alto peso molecular que contiene la composición puede ser extruido por fusión en caliente sin degradación o descomposición significativa del PEO o del compuesto terapéutico.

20

Aunque son conocidas varias formulaciones farmacéuticas por extrusión por fusión en caliente y procedimientos para prepararlas, el desarrollo de formulaciones sencillas para la administración del fármaco y procedimientos para producirlos continúan siendo un problema para la industria farmacéutica.

25

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar formulaciones farmacéuticas sencillas de liberación controlada y procedimientos sencillos para su preparación.

Objetivos de la invención

30

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende poli(óxido de etileno) de alto peso molecular y una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico.

35

El objetivo se consigue mediante la formulación según la reivindicación 1. Las formas de reivindicación de la invención se reivindican en las reivindicaciones subordinadas.

Está comprendido en el alcance de la presente invención que la formulación farmacéutica puede administrarse a un paciente por alguno de los diversos procedimientos conocidos por el especialista.

40

Está asimismo comprendido en el alcance de la presente invención que la formulación farmacéutica pueda comprender otros componentes.

Está asimismo comprendido en el alcance de la presente invención que los procedimientos para preparar la formulación farmacéutica pueden comprender múltiples etapas.

45

Sumario de la invención

La presente invención en algunas formas de realización comprende una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente. Esta formulación está descrita con mayor detalle comprendiendo una cantidad eficaz de compuesto terapéutico y un homopolímero de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular. El PEO de bajo peso molecular está contenido como plastificante.

50

Debe sobreentenderse que las combinaciones específicas de compuesto terapéutico y PEO (de peso molecular dado) producirán varias formulaciones, que presentan cada una su combinación específica de propiedades. Como resultado, una combinación específica puede ser la más aconsejable para un primer compuesto terapéutico mientras que otra combinación puede ser más adecuada para un segundo compuesto terapéutico. Los procedimientos para la selección de un compuesto terapéutico específico/PEO (de un peso molecular dado) se exponen a continuación.

55

Otras formas de realización de la presente invención comprenden además PEG como plastificantes. Las combinaciones específicas de compuesto terapéutico/ plastificante/PEO (de peso molecular dado) producirán varias formulaciones que presentan cada una su particular combinación de propiedades físicas. Como resultado, una combinación específica puede ser la más idónea para un primer compuesto terapéutico mientras que otra combinación puede ser la más idónea para un segundo compuesto terapéutico. Los procedimientos para la selección de una combinación específica de compuesto terapéutico/plastificante/PEO de un peso molecular siguen a continuación.

60

Haciendo referencia a otra forma de realización de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende un compuesto terapéutico y un homopolímero de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular. El procedimiento en algunas formas de realización comprende extruir por fusión en caliente una formulación farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico y un homopolímero de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular.

65

Otras formas de realización de las presentes formulaciones farmacéuticas de liberación controlada comprenden un compuesto terapéutico y un homopolímero de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, en el que se prepara la formulación, por extrusión, por fusión en caliente de una mezcla de sus componentes.

5 En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica de la invención puede contener más de un compuesto terapéutico así como otros componentes. Estas formulaciones farmacéuticas pueden utilizarse en una forma farmacéutica de liberación mantenida, prolongada, controlada, retardada u otra equivalente.

10 Otras propiedades, ventajas y formas de realización de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción, de los datos adjuntos y de las reivindicaciones adjuntas.

Breve de descripción de los dibujos

15 Fig. 1. Perfil de liberación del maleato de clofeniramina de granulados extruidos a base de poli(óxido de etileno) de diferentes pesos moleculares.

Fig. 2. Perfil de liberación de maleato de clorfeniramina a partir de granulados extruidos a base de poli(óxido de etileno) (P.M. medio 1.000.000) y diferentes cantidades de plastificante poli(etilenglicol).

20 Fig. 3. Perfil de liberación de maleato de clorfeniramina a partir de 300 mg de granulados extruidos que contienen poli(óxido de etileno) (80-94% en peso, P.M. medio 1.000.000) y maleato de clorfenidamina (6-20% en peso).

Descripción detallada de la invención

25 La utilización de PEO de alto peso molecular extruible por fusión en caliente para la preparación de formulaciones farmacéuticas presenta varias ventajas. El procedimiento en una etapa presentado como parte de la invención proporciona también formulaciones terapéuticas con degradación térmica mínima del compuesto terapéutico o de PEO.

30 *Poli(óxido de etileno)*

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "poli(óxido de etileno)" incluye todos los polímeros que están compuestos por unidades repetidas de óxido de etileno. La formulación de la invención comprende PEO de alto peso molecular ("PEO") y PEO ("plastificante") de bajo peso molecular. PEO de alto peso molecular se describe generalmente como que tiene un peso molecular medio desde aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 10.000.000 y la presente invención utiliza PEO con un peso molecular medio de más de 5.000.000 a 10.000.000 D. Los poli(óxidos de etileno) que comprende la presente formulación están comercializados por proveedores tales como Union Carbide Corporation. La cantidad de PEO utilizada en la formulación dependerá de su peso molecular medio, de las propiedades físicas, de la interacción con otros componentes de la formulación, de la capacidad para disolver el compuesto terapéutico, de la capacidad de extrusión de la formulación, de la actividad farmacológica del compuesto terapéutico, de la indicación que se trate, del régimen de dosificación objetivo, del procedimiento de administración proyectado, de la integridad o estabilidad de la formulación final, del perfil de liberación deseado u otras de dichas razones. Generalmente, el contenido de PEO no excederá aproximadamente de 99,99% en peso de la formulación.

45 El peso molecular medio del PEO utilizado afectará generalmente las condiciones del tratamiento seleccionadas. Un peso molecular medio muy alto de PEO tal como superior a 5.000.000 como el utilizado en la presente invención requerirá generalmente mayor temperatura de tratamiento, par de torsión y/o presión que un PEO que tiene un peso molecular igual o inferior igual a aproximadamente 5.000.000. La formulación de la invención contiene también un plastificante, a saber PEO de bajo peso molecular. Además de esto, pueden utilizarse ventajosamente antioxidantes y/o plastificantes al preparar la formulación de la invención. Por lo tanto, aunque no se requiere para obtener una formulación extruible por fusión en caliente, la adición de uno o más plastificantes y/o antioxidantes a la formulación generalmente facilitará el procedimiento de preparación.

55 Tal como se muestra en la Figura 1, el peso molecular medio de PEO afecta también las características de liberación de la formulación. Generalmente, aumentando el peso molecular medio disminuye la velocidad de liberación del compuesto terapéutico.

Plastificantes

60 El plastificante debería poder aumentar el espacio entre las cadenas y la movilidad de la cadena de la fusión del polímero PEO con el fin de que permita reducir la temperatura de tratamiento, el par de torsión y la presión del extrusor durante el proceso de extrusión por fusión en caliente. En una forma de realización se utilizan PEG y PEO de bajo peso molecular. Éstos pueden ayudar al tratamiento ampliando la distribución del peso molecular de la mezcla de polímero. Los plastificantes generalmente reducen también la viscosidad de una fusión del polímero permitiendo de este modo reducir la temperatura del tratamiento y el par de torsión del extrusor durante la extrusión por fusión en caliente. Es posible que el plastificante comunique algunas propiedades físicas particularmente ventajosas a la formulación farmacéutica de PEO.

ES 2 325 046 T3

Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "PEO de bajo peso molecular" hace referencia al homopolímero de poli(óxido de etileno) con un peso molecular medio inferior a 500.000.

5 Se incluyen convenientemente plastificantes ya que se utiliza PEO de peso molecular muy alto (superior a 5.000.000).

Tal como se muestra en la Figura 2, es posible que incluyendo un plastificante en la presente formulación altere su perfil de liberación. Generalmente, al aumentar la cantidad de plastificante presente aumentará la velocidad de liberación del compuesto terapéutico.

10 Está comprendido dentro del alcance de la invención, que una combinación de plastificantes puede utilizarse en la presente formulación, a saber poli(etilenglicol) y poli(óxido de etileno) de bajo peso molecular.

15 El plastificante utilizado en la presente memoria puede ser un disolvente del PEO a una temperatura a la que se prepara la formulación. Dicho plastificante, cuando se mezcla con el PEO por encima de una temperatura característica a la que el PEO se vuelve soluble en ésta, puede disolver el PEO. En el enfriamiento, la mezcla forma una matriz que tiene propiedades especialmente útiles para su utilización en una forma farmacéutica de liberación mantenida.

20 Los plastificantes útiles en la invención incluyen, poli(óxido de etileno) de bajo peso molecular (peso molecular medio inferior a aproximadamente 500.000) y poli(etilenglicol). La presente invención reivindica una combinación de PEO de bajo peso molecular y plastificante PEG. Todos estos plastificantes están comercializados por proveedores tales como Aldrich o Sigma Chemical Co.

25 Los plastificantes a base de PEG están comercializados o pueden prepararse por una variedad de procedimientos, tales como los dados a conocer en poli(etilenglicol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press NY).

30 La cantidad de plastificante utilizada en la formulación dependerá de su composición, de las propiedades físicas, del efecto en el PEO, de la integración con otros componentes de la formulación, de la capacidad para solubilizar el compuesto terapéutico u otras de dichas razones. La cantidad de plastificante presente en la formulación afecta sus propiedades. Generalmente, cuando el plastificante es PEG, su contenido generalmente no excede de aproximadamente 40% en peso de la formulación.

35 La cantidad relativa de plastificante utilizada puede expresarse mediante la relación de % en peso de PEO de alto peso molecular: % en peso de plastificante y generalmente está comprendida en el intervalo de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 60:40. La cantidad de plastificante no excede de la cantidad de PEO.

Preparaciones terapéuticas

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto terapéutico" hace referencia a una sustancia química orgánica con los efectos beneficiosos y terapéuticos deseados en mamíferos. Dichos compuestos se clasifican generalmente como productos farmacéuticos o productos biológicos. Siempre que el compuesto terapéutico pueda difundirse en la formulación cuando se expone a un fluido biológico, su estructura no es específicamente crítica.

45 Los compuestos terapéuticos comprendidos dentro del alcance de la invención incluyen compuestos hidrófobos, hidrófilos, y anfóteros. Pueden estar en su forma de ácido libre, de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Pueden ser derivados o profármacos de un compuesto farmacéutico dado.

50 Se valorará que determinados compuestos terapéuticos utilizados en la presente invención puedan contener un átomo de carbono asimétricamente sustituido, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de las formas racémicas o por síntesis, a partir de materiales de partida ópticamente activos. Así mismo, se piensa que los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos terapéuticos están descritos y pueden aislarse como mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Todas las formas virales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isométricas geométricas de una estructura se desean, a menos que la estereoquímica específica o la forma del isómero se indique específicamente.

60 No es necesario que el compuesto terapéutico sea soluble en cualquier componente dado de la formulación. El compuesto terapéutico puede estar disuelto, parcialmente disuelto, o en suspensión en la matriz del polímero de la formulación. Es necesario que el compuesto terapéutico sea estable en las condiciones utilizadas para el proceso de extrusión por fusión en caliente. Estable significa que una porción significativa de un compuesto terapéutico no se degradará o descompondrá durante todo el proceso de extrusión por fusión en caliente.

65 Los compuestos terapéuticos que pueden extruirse por fusión en caliente en la formulación de la invención pueden utilizarse para tratar indicaciones tales como, a modo de ejemplo y sin limitación, inflamación, gota, hipercolesterolemia, infección microbiana, SIDA, tuberculosis, infección micótica, infección amebiana, infección parasitaria, cáncer, tumor, rechazo de órganos, diabetes, insuficiencia cardíaca, artritis, asma, dolor, congestión, infecciones del aparato

ES 2 325 046 T3

urinario, infección vaginal, trastorno relacionado con la crisis epiléptica, depresión, psicosis, convulsión, diabetes, coagulación sanguínea, hipertensión y control de la natalidad.

Los compuestos terapéuticos siguientes pueden administrarse mediante la formulación farmacéutica de la presente invención:

- (1) analgésicos tales como aspirina, acetaminofeno, deflunisal y similares;
- (2) anestésicos tales como lidocaína, procaína, benzocaína, xilocaína y similares;
- (3) agentes antiartríticos y antiinflamatorios tales como fenilbutazona, indometazina, sulindac, dexametasona, ibuprofeno, alopurinol, oxifembutazona, provenecid, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fluorcortolona, prednisolona, triamcinolona, indometacina, sulindac y sus sales y sulfuro correspondiente y similares;
- (4) fármacos contra el asma, tales como teofilina, efedrina, dipropionato de declometazona, epinefrina y similares;
- (5) desinfectantes del aparato urinario tales como sulfametoxazol, trimetoprim, nitrofurantoína, norfloxacin y similares;
- (6) anticoagulantes tales como heparina, bixihidroxi cumarina, warfarina, y similares;
- (7) anticonvulsivos tales como difenilhidantoína, diazepam y similares;
- (8) antidepresivos tales como amitriptilina, clordiazepóxido, perfenazina, protriptilina, imipramina doxepina y similares;
- (9) antidiabéticos tales como insulina, tolbutamida tolazamida, somatotropina, acetohexamida, clorpopamida y similares;
- (10) antineoplásicos tales como adriamicina, fluoracilo, metotrexato, asparaginasa y similares;
- (11) antipsicóticos tales como procorperazina, carbonato de litio, citrato de litio, tioridazina, molindona, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, triflutromazina y similares;
- (12) antihipertensores tales como espirolactona, metildopa, hidralazina, clonidina, clototiazida, deserpidina, timolol, propranolol, metaprotol, hidrocloruro de prazosina, reserpina y similares;
- (13) relajantes musculares tales como mefalán, dambroleno, ciclobenzaprina, metocarbamol, diazepam, cloruro de succinoflo y similares;
- (14) antiprotozoarios tales como cloranfenicol, cloroquina, trimetopim y sulfametoxazol;
- (15) espermicidas tal como nonoxinol;
- (16) sustancias antibacterianas tales como antibióticos beta-lactama, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, cefoxitina, tienamicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos de aminoglucósido, tobramicina, nitrofuraxona, ácido nalidíxico y análogos y la combinación antimicrobiana de fludalanina/pentizidona;
- (17) antihistaminas y descongestionantes tales como perilamina, clorfenidamina, tetrahidrozolina y antazolina
- (18) compuestos antiparasitarios tal como ivermectina; y
- (19) compuestos antivíricos tales como aciclovir e interferón. Para el tratamiento de las afecciones vaginales y uretrales que requieren agentes antimicóticos, amebicidas tricomonacidarios o antiprotozoarios, pueden utilizarse los agentes siguientes: polioxetileno nonilfenol, sulfonato de alquilarilo, sulfato de oxiquinolona, nitrato de miconazol, silfanilamida, candicidina, sulfisoxazol, nixatitina, clotrimazol, metronidazol y similares.

La carga de los compuestos terapéuticos en la formulación final puede realizarse siguiendo las técnicas mencionadas a continuación. Generalmente, el compuesto terapéutico, se carga mezclándolo previamente con PEO y cualquier otro componente de la formulación y extruyendo la mezcla por fusión en caliente. La mezcla puede ser una solución, lechada, suspensión o sólido. Cuando los sólidos están presentes en la mezcla, pueden estar a título de ejemplo no limitativo, en polvo, cristalinos, amorfos, granulados, en forma de perlas, esferonizados, granulares o similares.

Debe sobreentenderse que la cantidad de compuesto terapéutico cargado en la formulación puede variarse, según por ejemplo, las relaciones de PEO de alto peso molecular:compuesto terapéutico o de PEO de alto peso molecular:plastificante: compuesto terapéutico, utilizadas en la mezcla previamente extruida. Aunque puede ser óptimo un procedimiento de carga dado para una combinación específica de PEO de alto peso molecular:compuesto terapéutico, todos los procedimientos descritos darán como resultado generalmente la carga del compuesto en algún grado.

La cantidad terapéutica de compuesto cargado en la formulación oscilará según la actividad farmacológica del compuesto, la indicación que se está tratando, el régimen de dosificación objetivo, el método de administración proyectado, la integridad y estabilidad de la formulación final u otras de dichas razones.

Como se representa en la Figura 3, la cantidad de compuesto terapéutico cargado en la formulación generalmente tendrá solamente un efecto marginal en las características de liberación del compuesto terapéutico. En esta forma de realización de referencia específica (no reivindicada) un comprimido de 300 mg contenía PEO de alto peso molecular (aproximadamente 60 o aproximadamente 80 a aproximadamente 90 o aproximadamente 94% en peso; P.M. 1.000.000) y maleato de clorfenidamina (aproximadamente 5, o aproximadamente 6 a aproximadamente 20% en peso) la formulación se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 3, y se determinó la característica de liberación siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1. En algunas formas de realización, la carga del compuesto en la formulación de la invención no excederá de aproximadamente 20% en peso de la formulación final.

Proceso de extrusión por fusión en caliente

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “extruible por fusión en caliente” se refiere a un compuesto o formulación que puede extruirse por fusión en caliente. Un polímero extruible por fusión en caliente es el suficientemente rígido a la temperatura y presión ambientes habituales pero que puede deformarse o formar un estado semilíquido bajo calor o presión elevados. Aunque la formulación de la invención no necesita contener un plastificante además de PEO de bajo peso molecular para hacerlo extruible por fusión en caliente, los plastificantes del tipo descrito en la presente memoria pueden incluirse y permanecer todavía dentro del alcance de la invención.

Aunque, el proceso al que se hace referencia anteriormente se ha denominado extrusión por fusión en caliente, pueden utilizarse otros procesos equivalentes tales como moldeo por inyección, inmersión en caliente, moldeo por fusión y moldeo por compresión. Utilizando uno de estos procedimientos, la formulación puede formularse tal como se necesita según el modo deseado de administración, por ejemplo, comprimidos, píldoras, pastillas, supositorios y similares.

El proceso de extrusión por fusión en caliente utilizado preferentemente se realiza a temperatura elevada, es decir, la(s) zona(s) de calentamiento del extrusor está(n) por encima de la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). Es importante seleccionar un intervalo de temperatura de funcionamiento que minimice la degradación o descomposición del compuesto terapéutico durante el tratamiento. El intervalo de temperatura de funcionamiento está comprendido generalmente en el intervalo entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 160°C, determinado por la fijación de la(s) zona(s) de calentamiento del extrusor.

En algunas formas de realización de la invención, la extrusión por fusión en caliente puede realizarse utilizando una lechada, solido, suspensión, líquido, en polvo u otra dicha alimentación que comprende PEO de un compuesto terapéutico. En la presente invención se utiliza ventajosamente la alimentación en seco.

El procedimiento de extrusión por fusión en caliente se describe generalmente de la forma siguiente. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico en polvo se mezcla con un PEO de alto peso molecular, un PEO de bajo peso molecular como plastificante y en algunas formas de realización con PEG como plastificante adicional. En varias formas de realización de la invención pueden añadirse otros componentes. En algunas formas de realización, la relación compuesto terapéutico:PEO es generalmente de aproximadamente 0,01:aproximadamente 99,99 a aproximadamente 20:aproximadamente 80% en peso dependiendo del perfil de liberación deseado, de la actividad farmacológica y de la toxicidad del compuesto terapéutico y otras de dichas consideraciones. La mezcla se coloca a continuación en la tolva del extrusor y se pasa a través del área calentada del extrusor a una temperatura que fundirá o ablandará el PEO y/o el plastificante, para formar una matriz mediante la cual se dispersa el compuesto terapéutico. La mezcla fundida o derretida a continuación sale a través de un troquel u otro elemento, en cuyo momento la mezcla (denominada extruido) inicia su endurecimiento. Como el extruido está todavía algo caliente o caliente en el momento de salir del troquel, puede conformarse fácilmente, moldearse, picarse, molerse, moldearse, esfertonizarse en perlas, cortarse en hebras, comprimirse o sino procesarse en la forma física deseada.

El extrusor utilizado para poner en práctica la invención puede ser cualquier modelo comercializado para manipular el alimento seco y con una zona transportadora de sólidos, una o múltiples zonas de calentamiento y un troquel de extrusión. Uno de dichos aparatos es un extrusor de tornillo de una sola etapa tal como el fabricado por C.W. Brabender Instruments Incorporated (NJ). Resulta particularmente ventajoso que el extrusor presente múltiples zonas de calentamiento controlables de temperatura por separado.

Muchas condiciones pueden modificarse durante el proceso de extrusión para conseguir una formulación particularmente ventajosa. Dichas condiciones incluyen, a título de ejemplo, la composición de la formulación, la velocidad

ES 2 325 046 T3

de la alimentación, la temperatura de funcionamiento, RPM del tornillo del extrusor, tiempo de residencia, configuración del troquel, longitud de la zona de calentamiento y par de torsión y/o presión del extrusor. Los procedimientos para la optimización de dichas condiciones son conocidos por el experto en la materia.

5 Dado que se utiliza PEO de peso molecular muy alto (5.000.000), la extrusión por fusión en caliente puede requerir temperatura, presión y/o par de torsión del tratamiento mayor que cuando se utiliza PEO que tiene un peso molecular inferior o igual a aproximadamente 5.000.000. Incluyendo un plastificante, y opcionalmente, un antioxidante, en una formulación que comprende PEO de peso molecular muy alto, pueden reducirse la temperatura, la presión y/o el par de torsión del tratamiento.

10

En la descripción de la invención se utilizan las abreviaturas siguientes:

EO óxido de etileno

15

GPC cromatografía por permeación en gel

PM peso molecular

20

PEO poli(óxido de etileno)

PEG poli(etilenglicol)

25

De acuerdo a lo convenido en la ley de patentes, los términos “un” y “una” significan “uno, una o más” cuando se utilizan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones.

Composiciones farmacéuticas y su administración

30

La formulación farmacéutica de la presente invención puede administrarse por varios procedimientos. Dichos procedimientos incluyen, a título de ejemplo no limitativo: Administración de dosis oral, bucal, nasal, rectal, oftálmica, ótica, uretral, vaginal o sublingual. Dichos procedimientos de administración y otros contemplados dentro del alcance de la presente invención son conocidos por el experto en la materia.

35

La estabilidad *in vivo* de la presente formulación puede variar según el medio fisiológico al que está expuesta y el compuesto terapéutico específico, PEO y el plastificante utilizados. Por consiguiente, la necesidad de readministración o la frecuencia de la misma pueden ser diferentes para varias formulaciones.

40

La formulación farmacéutica de la presente invención puede suministrarse de varias maneras. Los componentes adicionales que no prohibirían de manera significativa el proceso de extrusión por fusión en caliente pueden añadirse a la formulación antes de la extrusión por fusión en caliente. Los componentes adicionales permitirán todavía la mezcla PEO de alto peso molecular: compuesto terapéutico que se formula utilizando proceso de extrusión por fusión en caliente.

50

Para la administración nasal, la formulación farmacéutica puede ser una pasta, crema o pomada que contiene los disolventes apropiados (tales como agua, y/o combinaciones acuosas, no acuosas, polares, no polares, hidrópicas, hidrófilas de los mismos) y opcionalmente otros compuestos (estabilizantes, perfumes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores de pH, tensioactivos y/o modificadores de biodisponibilidad). Se contempla que pueden ser necesarios potenciadores de biodisponibilidad tales como alcoholes u otros compuestos que potencian la penetración del compuesto terapéutico desde la formulación farmacéutica en la mucosa nasal para preparar formulaciones adecuadas para administración nasal.

55

Para la administración bucal, oral y sublingual, la formulación farmacéutica puede estar en forma de una cápsula de gel, comprimido oblongo, comprimido, cápsula suspensión o polvo. Para la administración rectal, la formulación farmacéutica puede estar en forma de supositorio, pomada, enema, comprimido o crema para liberación del compuesto en los intestinos, colon sigmoide y/o recto.

60

En las formas de dosificación sólidas unitarias, los compuestos pueden combinarse con vehículos convencionales, por ejemplo: aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina; agentes disgregadores, tales como, almidón de maíz, goma guar, almidón de patata o ácido algínico; lubricantes tales como, ácido esteárico o estearato de magnesio, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz.

65

En algunas formas de realización de la invención, la expresión “formas de dosificación unitaria” se utiliza en la presente memoria para hacer referencia a una forma farmacéutica individual o múltiple que contiene una cantidad del compuesto terapéutico que contiene la formulación, siendo dicha cantidad tal que una o más unidades predeterminadas pueden suministrarse como una sola administración terapéutica. En el caso de múltiples formas farmacéuticas, tales como suspensiones o comprimidos ranurados dicha unidad predeterminada será una fracción de un régimen prescrito de dosis completa, es decir, una cantidad de 5 ml (cucharilla de té) de una suspensión prescrita de 100 ml.

Las formulaciones farmacéuticas pueden también administrarse como soluciones o suspensiones líquidas que comprenden PEO de alto peso molecular, un compuesto terapéutico y un líquido estéril, tal como un aceite, agua, un alcohol, o mezclas de los mismos, con o sin la adición de tensioactivos, agentes de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente adecuados para la administración oral o parenteral.

5

Para las preparaciones en suspensión, la formulación farmacéutica puede incluir aceites, por ejemplo, aceites fijados, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semillas de maíz, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isosteárico; y ésteres de ácidos grasos, tal como, oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilados. Pueden también

10

mezclarse con alcoholes, tal como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol, con glicerol cetales, tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; con éteres, tal como poli(etilenglicol) 450, con hidrocarburos del petróleo, tal como el aceite mineral y la vaselina; con agua o con mezclas de la misma; con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante, farmacéuticamente adecuado.

Pueden utilizarse también aceites en la preparación de las formulaciones de tipo gelatina blanda y supositorios. Pueden ser utilizados agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y pueden emplearse glicerol para la preparación de las formulaciones que pueden contener adecuadamente agentes de suspensión, tales como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa, así como tampones y conservantes. Los jabones y los detergentes sintéticos pueden utilizarse como tensioactivos y como vehículos para las composiciones de detergentes. Los jabones adecuados incluyen metal alcalino de ácido graso, amoniaco y sales de trietanolamina. Los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y sulfatos de monoglicérido, y sulfosucinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina graso, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros del bloque poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) y detergentes anfóteros, por ejemplo, sales de amonio cuaternario de alquil-aminopropionatos y de 2-alquilimidazolina; y mezclas de los mismos.

15

20

25

Se contempla que en la presente invención pueden utilizarse 1 o una combinación de formas de dosificación de liberación de actuación prolongada, liberación mantenida, liberación controlada o de liberación lenta. El transcurso y la duración de la administración y los requisitos de dosificación para la formulación de la presente invención variarán según el paciente que se esté tratando, el compuesto que se esté administrando, la formulación utilizada, el método de administración utilizado, la gravedad y el tipo de indicación que se trate, la administración conjunta de otros fármacos y otros factores.

30

35

Los compuestos terapéuticos contenidos en la formulación pueden formularse como sus sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto terapéutico precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

40

45

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto terapéutico precursor que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad predeterminada de la base o ácido apropiadas en agua o en un disolvente orgánico, en una mezcla de los dos. Generalmente, resultan preferidos los medios no acuosos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^o ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

50

55

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente memoria para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuadas para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, correspondiente a una relación beneficio/riesgo razonable.

60

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Algunas formas de realización de la invención comprenden una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular y un PEO de bajo peso molecular como plastificante,

65

presentando el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular un peso molecular medio comprendido en el intervalo desde más de 5.000.000 hasta 10.000.000,

ES 2 325 046 T3

presentando PEO de bajo peso molecular un peso molecular medio inferior a 500.000 Daltons y la cantidad de plastificante no excede la cantidad de PEO de alto peso molecular.

5 En otras formas de realización la invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, un PEO de bajo peso molecular como plastificante y un plastificante adicional,

10 presentando el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular un peso molecular medio comprendido en el intervalo desde más de 5.000.000 hasta 10.000.000;

10 presentando el PEO de bajo peso molecular un peso molecular medio inferior a 500.000 Daltons y la cantidad de plastificante no excede la cantidad de PEO de alto peso molecular;

15 estando la relación poli(óxido de etileno) de alto peso molecular:compuesto terapéutico comprendida en el intervalo desde 99,99:0,01 hasta aproximadamente 80:20% en peso; y

siendo el plastificante adicional poli(etilenglicol).

20 En otras formas de realización la invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico, poli(óxido de etileno) de bajo peso molecular, un PEO de bajo peso molecular como plastificante y un plastificante adicional,

25 presentando el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular un peso molecular medio comprendido en el intervalo desde más de 5.000.000 hasta 7.000.000;

25 presentando el PEO de bajo peso molecular un peso molecular medio inferior a 500.000 Daltons y la cantidad de plastificante no excede la cantidad de PEO de alto peso molecular;

30 estando la relación poli(óxido de etileno) de alto peso molecular:compuesto terapéutico comprendida en el intervalo desde aproximadamente 99,99:0,01 hasta aproximadamente 80:20% en peso;

siendo el plastificante adicional poli(etilenglicol); y

35 estando la relación poli(óxido de etileno) de alto peso molecular:poli(etilenglicol) comprendida en el intervalo desde aproximadamente 99,99:0,01 hasta aproximadamente 60:40% en peso.

40 En otras formas de realización la invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico, poli(óxido de etileno) de alto peso molecular y un PEO de bajo peso molecular como plastificante,

40 presentando el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular un peso molecular medio comprendido en el intervalo desde más de 5.000.000 hasta 10.000.000; teniendo el PEO de bajo peso molecular un peso molecular medio inferior a 500.000 Daltons y la cantidad de plastificante no excediendo la cantidad de PEO de alto peso molecular, y

45 preparándose la formulación extruyendo por fusión en caliente el compuesto terapéutico, el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular y el plastificante PEO.

50 A menos que se indique de otra manera, todos los productos químicos se adquirieron en Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI).

Ejemplo de referencia 1

Procedimiento para la determinación de la velocidad de liberación del compuesto terapéutico

55 La velocidad de liberación del compuesto terapéutico se determinó generalmente de la forma siguiente y como se describe en el documento USP 23 NF18 (páginas 1791-1792), procedimiento 711, apartado II. La formulación se colocó en agua (100 ml a 37°C) en un matraz en agitación para formar una suspensión diluida. Se extrajeron del matraz a intervalos alícuotas de la solución de suspensión y se filtraron para eliminar los sólidos en suspensión. Se analizó a continuación el sobrenadante por HPLC y se cuantificó la concentración del compuesto terapéutico en solución.
60 Repitiendo este procedimiento, se determinó la curva de liberación de varias formulaciones.

Ejemplo de referencia 2

Preparación de una formulación de compuesto terapéutico/poli(óxido etileno)

65 Se mezcla una cantidad conocida de losoxantrona con una cantidad conocida de polímero PEO. La relación en peso de losoxantrona:polímero es 5:95% en peso. La mezcla sólida se coloca en una tolva del extrusor. El extrusor presenta un mecanismo de transporte de células que se extiende desde la tolva a través de una zona de calentamiento al

ES 2 325 046 T3

troquel de extrusión. La mezcla sólida se hace pasar a través del extrusor a un intervalo de temperatura comprendido entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 140°C, determinado por el equipo de temperatura de la zona de calentamiento del extrusor de modo que se produce la fusión o ablandamiento del PEO. A la salida del troquel, el extruido (PEO/losoxantrona), se pica a la longitud deseada. El extruido se muele a continuación hasta un polvo o se moldea hasta un comprimido oblongo antes de la formulación final.

Ejemplo de referencia 3

Preparación de una formulación de compuesto terapéutico/poli(óxido de etileno)

Se mezcla maleato de clorfeniramina (9,6 g) con poli(etilenglicol) (32,0 g, peso molecular medio 3.350) en un mezclador de doble carcasa durante cinco minutos. Se añadió a continuación poli(óxido de etileno) (118,4 g, peso molecular medio 1.000.000) y se agitó la mezcla completa durante 10 minutos. Se colocó la mezcla sólida en una tolva del extrusor. El extrusor presentaba un mecanismo de transporte de sólidos de un solo tornillo que se extendía desde la tolva a través de las zonas de calentamiento múltiples hasta el troquel de extrusión, presentando el troquel un diámetro de 1 cm. La mezcla sólida se hizo pasar a través del extrusor calentado a un intervalo de temperatura comprendida entre aproximadamente 75 y aproximadamente 130°C, determinado por el equipo de temperatura de las zonas de calentamiento del extrusor de modo que se produjo la fusión o el ablandamiento del PEO. Se utilizaron un par de torsión del extrusor de 34 (Nm) y una velocidad de tornillo de 25 r.p.m. A la salida del troquel, el extruido se picó para formar comprimidos de 0,6 cm de espesor. Se determinó la curva de velocidad de liberación de cpm para la formulación que utiliza el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1.

Ejemplo de referencia 4

Preparación de varias formulaciones de compuesto terapéutico/poli(óxido de etileno)

Se prepararon varias otras formulaciones utilizando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 3. La composición y las condiciones de tratamiento utilizadas para estas formulaciones se resumen en la tabla siguiente. La concentración de maleato de clorfeniramina se mantuvo constante a 6% en peso para los ejemplos siguientes. Se modificaron las cantidades de PEO y PEG. El peso molecular medio de PEG se mantuvo constante a 3.350. El peso molecular medio de PEO fue modificado.

	Composición		Zona 1 de calentamiento	Zona 2 de calentamiento	Temp. del troquel	Par de Torsión	Velocidad del tornillo
	PEG (%p)	PEO (%p) P.M.	Temp. (°C) Temp. (°C)	Temp. (°C) Temp. (°C)	(°C)	(Nm)	(rpm)
0	0	94, 1.000.000	110	115	130	34	25
6	6	88, 1.000.000	110	115	130	28	25
20	20	74, 1.000.000	70	75	85	23	25
40	40	54, 1.000.000	70	70	85	10	25
0	0	94, 7.000.000	135	140	145	35	25
20	20	74, 7.000.000	90	90	100	21	25

Referencias

- 1) G. **Bechmann**, Ueber die verzögerte Wirkstoff-Freigabe aus peroralen, festen Arzneiformen (Ph.D. Tesis, University of Frankfurt, 1964);
- 2) El-**Egakey et al.**, *Pharm. Acta. Helv.* (1971), 46, 31-52;
- 3) **Hüttenrauch et al.**, *Pharmazie* (1975), 30, 229-233;
- 4) **Rippie et al.**, *J. Pharm. Sci.* (1969), 58, 428-431;
- 5) **Shivanand et al.**, *Pharm. Res.* (1991), 8, S-192;
- 6) **Prapaitrakul et al.**, *Pharm. Res.* (1989), 6, S-98;

ES 2 325 046 T3

7) **Mank et al.**, *Pharmazie* (1989), 44, 773-776;

8) **Mank et al.**, *Pharmazie* (1990), 45, 592-593;

5 9) **Follonier et al.**, *Drug Develop. and Indust. Pharm.*, (1994), 20(8), 1323-1339;

10) C. **Snipes**, US 5.004.601;

11) US n° 4.806.337;

10

12) US n° 4.774.074;

13) US n° 4.774.976;

15

14) US n° 4.629.621;

15) Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris Ed., *Plenum Press*, NY);

20

16) Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed. (*Mack Publishing Co.*, Easton, PA, 18042, 1985);

17) **Goodman & Gilman's**: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7^a ed. (A. Goodman Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall & F. Murad Ed.s, *MacMillan Publishing Co.*, NY, 1985).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 325 046 T3

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente que comprende

5

una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico,

un poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, en la que el poli(óxido de etileno) presenta un peso molecular medio de más de 5.000.000 hasta 10.000.000 de Daltons; y

10

un poli(óxido de etileno) que presenta un peso molecular medio inferior a 500.000 Daltons como plastificante, en la que la cantidad de plastificante no excede la cantidad de poli(óxido de etileno) de alto peso molecular.

2. Formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente según la reivindicación 1, que comprende además poli(etilenglicol) como plastificante adicional.

15

3. Formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha formulación se prepara por un procedimiento de extrusión por fusión en caliente.

20

4. Formulación farmacéutica de liberación controlada extruible por fusión en caliente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha formulación está en forma de perla, hebra, comprimido, píldora, pastilla o supositorio.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

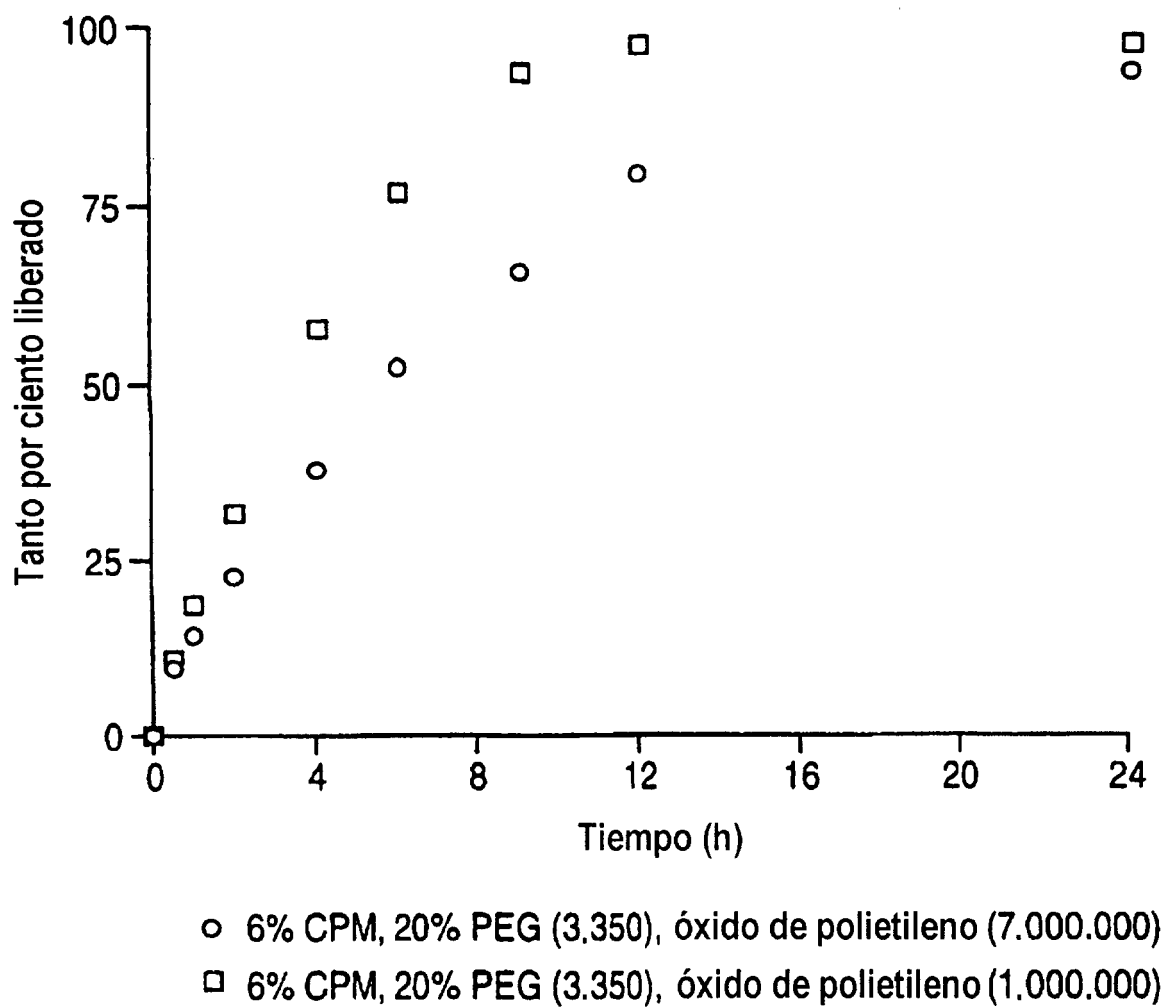


Fig. 1

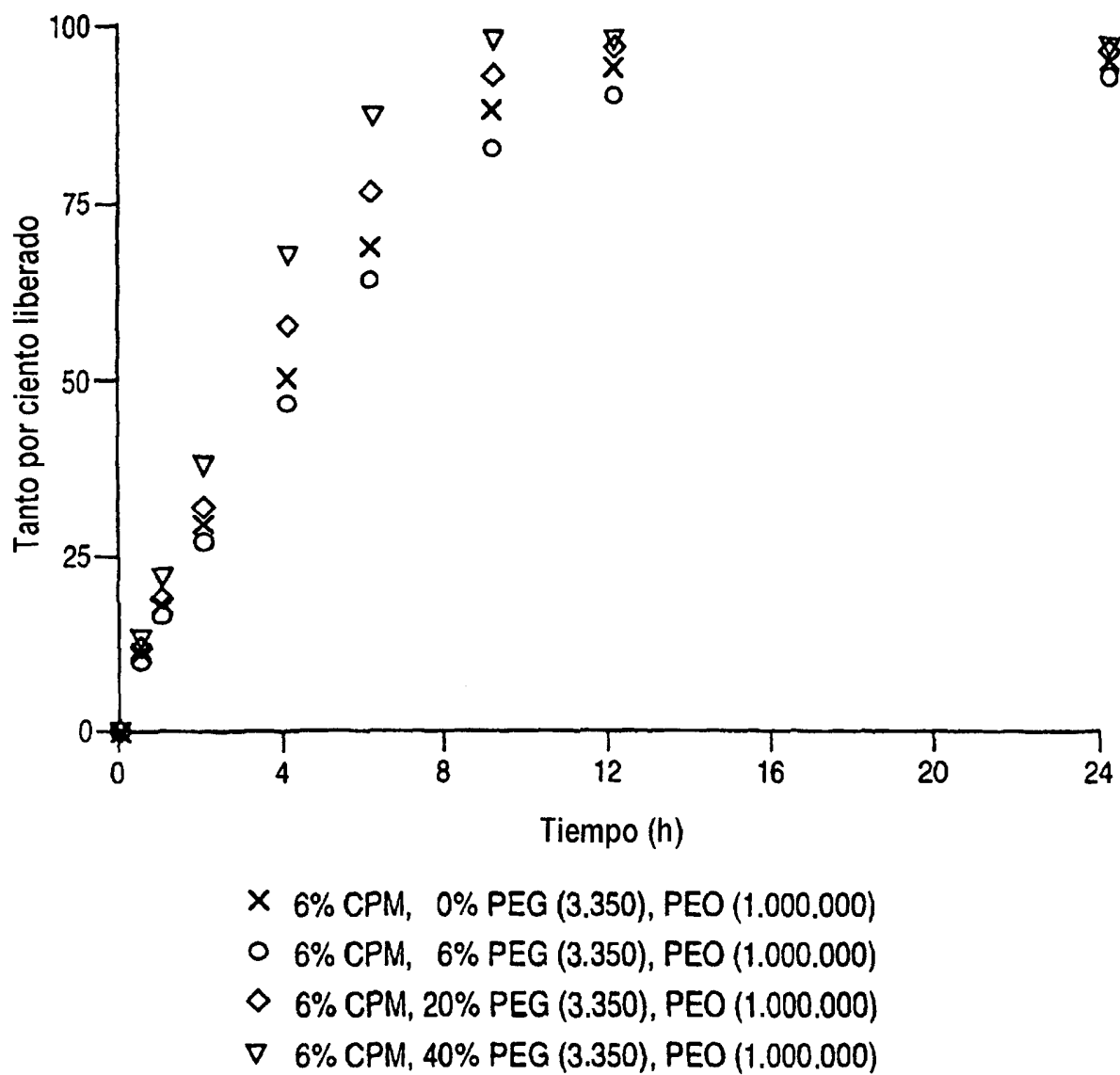


Fig. 2

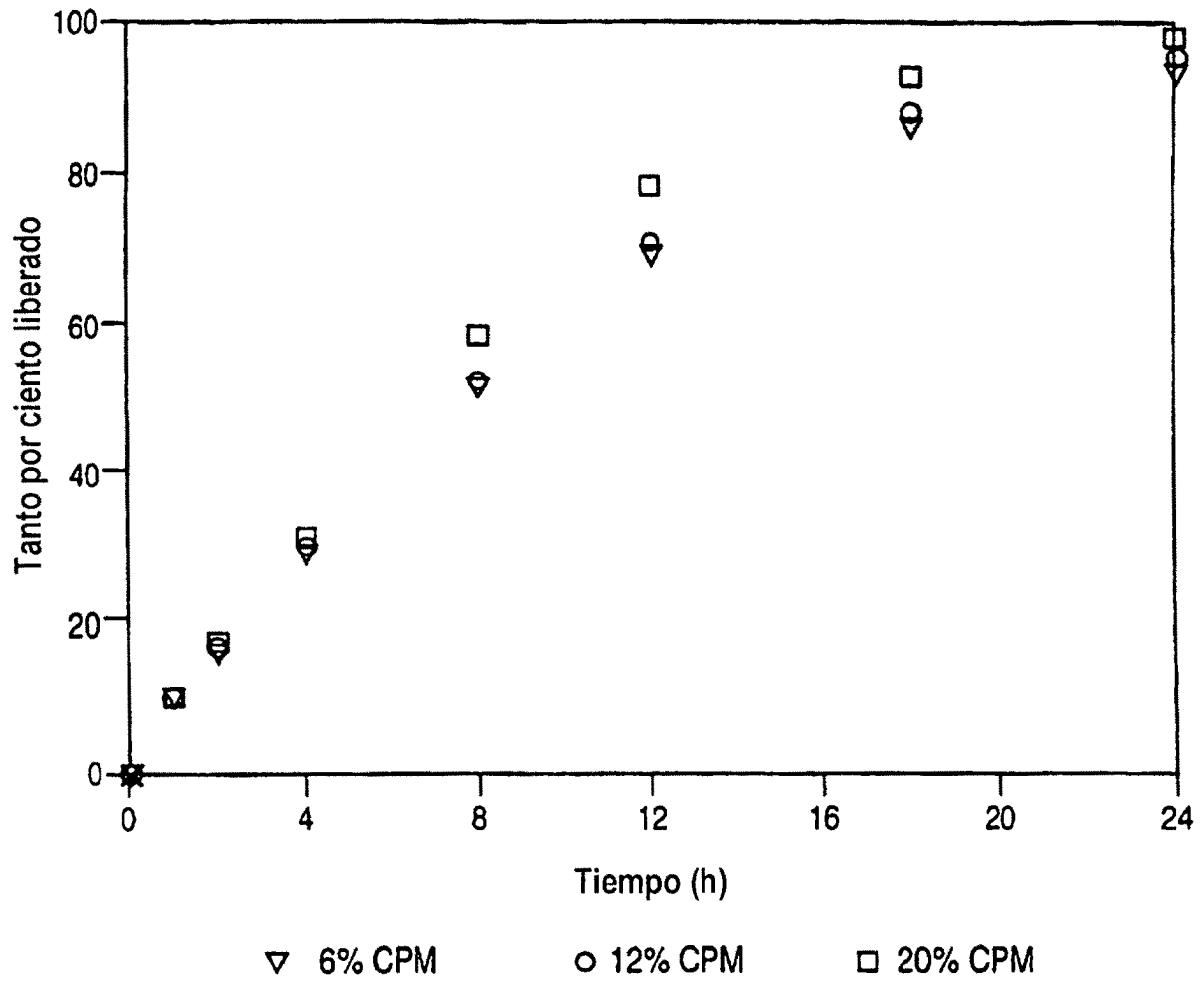


Fig. 3