(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 141 713**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA T5

(86) Número de solicitud europea: **92113236 .1**
(86) Fecha de presentación : **03.08.1992**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0553392**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.1993**

(54) Título: **Formulaciones estabilizadas de liberación controlada recubiertas de una capa de polímero acrílico.**

(30) Prioridad: **27.01.1992 US 826084**

(45) Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.04.2000**

(45) Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.05.2008**

(45) Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.05.2008**

(73) Titular/es: **Euro-Celtique S.A.**
122, boulevard de la Petrusse
2330 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es: **Oshlack, Benjamin;**
Chasin, Mark y
Pedi, Frank, Jr.,

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 141 713 T5

DESCRIPCIÓN

Formulaciones estabilizadas de liberación controlada recubiertas de una capa de polímero acrílico.

Antecedentes de la invención

Un aspecto importante de todas las formas de baja dosificación está relacionado con la estabilidad de la misma. La estabilidad de una dosificación farmacéutica está relacionada con el mantenimiento de sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas cuando se almacena, es decir, en un entorno y recipiente determinado. Los requisitos del estudio de la estabilidad están incluidos, p.ej., en las Buenas prácticas de fabricación (GMPs), la U.S.P., así como también en las Solicitudes de nuevos fármacos (NDAs) y las Solicitudes de nuevos fármacos en investigación (INDs).

Los ingredientes que se utilizan en formulaciones de dosificación de liberación prolongada presentan a menudo problemas especiales respecto a su estabilidad física durante el almacenamiento. Por ejemplo, se sabe que las ceras que se utilizan en tales formulaciones sufren alteraciones físicas tras un almacenamiento prolongado, por ello se toman precauciones para estabilizar dichas formulaciones durante el tiempo de fabricación o para prevenir que suceda un cambio. Se sabe que los materiales grasos o de cera cuando se utilizan en estado puro cristalizan en formas inestables, causando variaciones impredecibles en las velocidades de disponibilidad en los análisis de la estabilidad durante el tiempo de fabricación y posteriormente durante el almacenamiento.

Se sabe que en muchos casos se pueden llevar a cabo ciertas estrategias para obtener formulaciones de liberación controlada estabilizadas, como el asegurar que los ingredientes individuales se hallen en una forma estable antes de que se incorporen al producto y que este proceso no cambie esta condición, retrasando la inestabilidad al incluir aditivos adicionales e inducir a los ingredientes individuales de la forma de dosificación que alcancen un estado estable antes de que el producto esté acabado del todo.

Asimismo se conoce que el contenido de humedad del producto puede también influenciar la estabilidad del producto. Cambios en el nivel de hidratación de una película polimérica, como las etilcelulosas, pueden alterar la tasa de permeabilidad del agua y la disponibilidad del fármaco. Se conoce también que aglomerantes como la goma de acacia se vuelven menos solubles cuando se exponen a la humedad y al calor. Sin embargo, el contenido de humedad de un producto se puede controlar completamente con éxito mediante controles en el método de procesamiento y el propio almacenamiento del producto.

Los polímeros hidrofóbicos como los derivados de ciertas celulosas, ceína, resinas acrílicas, ceras, alcoholes alifáticos superiores y ácidos polilácticos y poliglucólicos se han utilizado anteriormente para desarrollar formas de dosificación de liberación controlada. Los procedimientos de utilización de estos polímeros para desarrollar las formas de liberación controlada como tabletas, cápsulas, supositorios, esferoides, partículas o microesferas son para recubrir las unidades de dosificación individuales con estos polímeros hidrofóbicos. Se conoce en el estado de la técnica que los recubrimientos hidrofóbicos se pueden aplicar tanto a partir de una solución, suspensión o materia seca. Ya que muchos de estos polímeros tienen una baja solubilidad en agua, pueden utilizarse generalmente mediante disolución del polímero en un solvente orgánico y pulverización de la solución sobre las formas individuales del fármaco (como partículas o tabletas) y evaporación del solvente.

Las dispersiones acuosas de los polímeros hidrofóbicos se han utilizado en el estado de la técnica para recubrir las formas de dosificación farmacéuticas por razones estéticas como la película de recubrimiento de las tabletas o partículas o para enmascarar el sabor. Sin embargo, estas formas de dosificación se utilizan para la administración inmediata del fármaco activo contenido en la forma de dosificación.

Los intentos de preparar formulaciones de liberación controlada estables utilizando dispersiones acuosas de polímeros hidrofóbicos no han tenido éxito debido a los problemas de estabilidad.

Por ello, es deseable preparar una formulación de liberación controlada preparada a partir de una dispersión acuosa de un polímero hidrofóbico. Sin embargo, hasta la fecha, los intentos de preparar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada estables de polímeros hidrofóbicos no han tenido éxito debido a problemas de estabilidad.

La patente británica GB-A 2 178 313 hace referencia a una forma granular de liberación retardada de sustancias farmacológicamente activas. Las formas de liberación retardada se preparan mediante recubrimiento de una sustancia farmacológicamente activa granulada y/o cristalina con una mezcla de materiales de recubrimiento consistente de una mezcla homogénea de un éster de poli (H + met)-ácido acrílico-(metil + etil) que es insoluble pero dispersable en agua y una etilcelulosa que es insoluble pero dispersable en agua en la proporción en peso de 20:1 a 1:5. Los gránulos recubiertos se calientan durante al menos 5 minutos a temperaturas elevadas que van desde 50ºC hasta 120ºC.

El recubrimiento no consiste esencialmente en copolímeros de metacrilato de amonio y dicho recubrimiento no comprende plastificantes. Además, la enseñanza de la patente británica GB-A 2 178 313 no hace referencia a un tratamiento por calor durante al menos 24 horas y hasta un punto final predeterminado.

La patente europea EP-A 0 463 877 hace referencia a una preparación farmacéutica de liberación controlada que comprende un núcleo que contiene un compuesto medicinal y una capa de recubrimiento que contiene una sal muy gruesa y un polímero acrílico insoluble en agua y ligeramente permeable al agua que tiene un grupo trimetil amonio etil. Además del tratamiento de secado y endurecimiento, la patente europea EP-A 0 463 877 no hace referencia a un pretratamiento por calor para estabilizar el perfil de disolución del recubrimiento.

La patente europea EP-A 0 377 518 describe una composición del comprimido farmacéutico de liberación prolongada adecuada para el tratamiento de condiciones asociadas con el dolor, que comprende un elemento nuclear que incluye como mínimo un ingrediente activo de elevada solubilidad y un recubrimiento nuclear para el elemento del núcleo que es parcialmente soluble a un pH altamente ácido para proporcionar una velocidad de liberación lenta del ingrediente activo. El recubrimiento descrito en la patente europea EP-A 0 377 518 comprende un plastificante combinado con un copolímero de ácido metacrílico/ácido acrílico etil éster 1:1. No hay tratamiento por calor de la composición del recubrimiento descrito, a parte de la etapa habitual de secado.

En particular, cuando estas formas farmacéuticas se recubren utilizando dispersiones poliméricas acuosas para obtener un perfil de liberación deseado del fármaco(s) activo(s) tras varias o más horas, es conocido en la materia que el perfil de liberación de la disolución varía con el envejecimiento. Esto se demostró recientemente por Munday, y col., Drug. Devel. and Indus. Phar., 17 (15) 2135-2143 (1991), que publicaron el efecto del almacenamiento de minitabletas de teofilina recubiertas con una película de etil celulosa con PEG (proporción 2:1; recubrimiento total = 3% p/p), etil celulosa con Eudragit® L (proporción 2:1; recubrimiento total = 3% p/p); y Eudragit® RL (cantidad de recubrimiento = 1,5% p/p) a diversas temperaturas y humedades relativas sobre la velocidad de liberación del fármaco. Las muestras se sometieron a almacenamiento isotérmico a 28ºC, 35ºC y 45ºC con la humedad relativa (HR) mantenida entre el 55-60%, en condiciones cíclicas de 45ºC a 55%HR durante 24 horas, luego a 28ºC y 20%HR durante 24 horas y luego a 5ºC y 10%HR durante 24 horas, después de lo cual se repitió el ciclo alternando las condiciones cada 24 horas entre 45ºC y 55% HR y 28ºC y 0% de HR. El proceso de envejecimiento que se llevó a cabo durante el almacenamiento en las condiciones de estrés anteriores impidió la disolución, independientemente de la naturaleza de la película polimérica. La mayor reducción en la velocidad de liberación se dijo que tuvo lugar en los primeros 21 días (almacenamiento isotérmico) después del recubrimiento.

Este problema de inestabilidad se conoce que no existe cuando los polímeros se aplican a partir de una solución de solvente orgánico. La utilización de solventes orgánicos en la preparación de recubrimientos poliméricos se considera problemática desde el momento en que las formulaciones tienen problemas inherentes en relación con su inflamabilidad, carcinogenicidad y criterios ambientales y de seguridad en general.

Además, los intentos de preparar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada utilizando recubrimientos orgánicos no han tenido éxito en su mayor parte debido a problemas de estabilidad, ya que la velocidad de liberación del fármaco varió tras el almacenamiento.

Por ejemplo, en el estado de la técnica se consideró deseable preparar una formulación de liberación controlada que utilizara un recubrimiento retardante derivada de una dispersión acuosa de polímero acrílico, como el Eudragit®, disponible comercialmente por Rohm Pharma. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible obtener una formulación de liberación controlada que sea estable en diversas condiciones de almacenamiento.

Más particularmente, se sabe que un recubrimiento de liberación controlada que contenga Eudragit® no es estable cuando se endurece de acuerdo con las condiciones de endurecimiento recomendadas por el fabricante a 45ºC durante 2 horas.

Objetivos y resumen de la invención

Es por ello un objetivo de la presente invención el proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada para la administración oral que tenga un recubrimiento de liberación controlada derivada de una dispersión acuosa de polímero acrílico, de modo que se obtenga un perfil de disolución esencialmente estable del medicamento en diversas condiciones de almacenamiento.

Es otro objetivo de la presente invención el proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada preparada con un recubrimiento externo derivada de una dispersión acuosa de una resina acrílica que es estable en condiciones de estrés, incluyendo períodos largos de alta temperatura y elevada humedad.

Estos y otros objetivos se han conseguido por la presente invención, la cual hace referencia a una forma de dosificación sólida que tiene una envoltura externa de liberación controlada derivada de una dispersión acuosa de una resina acrílica que proporciona un patrón de liberación sustancialmente estable de un principio(s) activo(s) en ello contenido.

La presente invención hace referencia además al descubrimiento sorprendente de que al exponer la formulación recubierta a condiciones de elevada temperatura o “estrés” y humedad durante un cierto período de tiempo, se puede alcanzar un punto final deseable en el que la velocidad de liberación del principio activo no cambie sustancialmente con el tiempo en un amplio margen de condiciones de temperatura y/o humedad. Este descubrimiento sorprendente hace posible que los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención produzcan productos farmacéuticos de liberación controlada estables para diversas formas de dosificación farmacéutica.

La presente invención también está relacionada con un procedimiento para obtener una formulación de liberación controlada, estabilizada que comprende partículas recubiertas con un polímero acrílico plastificad tal como se describe en la reivindicación 1.

En otra realización, el procedimiento incluye además la etapa de determinación del punto final para una formulación particular mediante la exposición de la formulación a diversas etapas del endurecimiento anteriormente mencionado y obtención de los perfiles de disolución para la formulación hasta que se estabilicen los perfiles de disolución de la formulación. Luego, la formulación se modifica, si es necesario, para obtener un perfil de disolución deseado del principio activo basado en el punto final.

La presente invención se define así por las reivindicaciones anexadas.

Descripción detallada

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el polímero acrílico que comprende el recubrimiento de liberación controlado está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la materia, y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

Con el fin de obtener una formulación de liberación controlada, es generalmente necesario recubrir las partículas que contienen el principio activo con una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de polímero acrílico para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente el 5 al 15 por ciento, aunque el recubrimiento externo puede ser inferior o mayor dependiendo, por ejemplo, de las propiedades físicas del principio activo y de la velocidad de liberación deseada, la inclusión de plastificante en la dispersión acuosa de polímero acrílico y la forma de incorporación del mismo.

De acuerdo con la presente invención, un ejemplo de una formulación adecuada de liberación controlada proporcionará una velocidad de disolución *in vitro* de la forma de dosificación cuando, al cuantificarla por el procedimiento de Paddle USP a 100 r.p.m. en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37ºC, se halle principio activo entre el 12,5% y el 42,5% (en peso) liberado al cabo de 1 hora, entre el 25% y el 55% (en peso) liberado al cabo de 2 horas, entre el 45% y el 75% (en peso) liberado al cabo de 4 horas y superior a aproximadamente el 55% (en peso) liberado al cabo de 6 horas. Este ejemplo no intenta, desde luego, ser limitante en ninguna manera.

Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable para un principio activo dado, como el citado anteriormente, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio con diferentes propiedades físicas. Por ejemplo, se sabe que al cambiar la proporción molar de los grupos de amonio cuaternario por las de los ésteres acrílicos (met) neutros, se pueden modificar las propiedades de permeabilidad del recubrimiento resultante.

En una realización preferida de la presente invención, el recubrimiento acrílico se deriva de una mezcla de lacas de resina acrílicas utilizada en la forma de dispersiones acuosas, disponible comercialmente por Rhom Pharma bajo la marca comercial Eudragit® RL 30 D y Eudragit® RS 30 D, respectivamente. Eudragit® RL 30 D y Eudragit® RS 30 D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, siendo la proporción molar de los grupos de amonio en relación con los ésteres acrílicos (met) neutros restantes de 1:20 en Eudragit® RL 30 D y 1:40 en Eudragit® RS 30 D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. Las denominaciones de códigos RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) hacen referencia a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier proporción deseada con el fin de obtener al final una formulación de liberación controlada que tenga un perfil de disolución deseable. Las formulaciones de liberación controlada deseables se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante derivado de Eudragit® RL al 100%, Eudragit® RL al 50% y Eudragit ® RS al 50% y Eudragit® RL al 10%: Eudragit® RS al 90%.

Además de modificar el perfil de disolución mediante la alteración de las cantidades relativas de las diferentes lacas de resina acrílica, se puede también modificar el perfil de disolución del producto acabado, por ejemplo, incrementando o disminuyendo el espesor del recubrimiento retardante.

Las dispersiones acuosas de los polímeros acrílicos utilizados como coberturas en la presente invención se pueden utilizar junto con tabletas, esferoides (o partículas) con el fin de obtener una deseada liberación controlada del principio activo. Los granulados, esferoides, o comprimidos, etc., preparados de acuerdo con la presente invención se pueden presentar en una cápsula o en cualquier otra forma de dosificación adecuada.

Las formulaciones del recubrimiento de la presente invención deben ser capaces de producir una película continua, resistente, que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos del recubrimiento, no tóxica, inerte y esté exenta de discontinuidades.

Es preferible que los recubrimientos acrílicos utilizados en la presente invención incluyan una cantidad efectiva de un agente plastificante adecuado, así se ha hallado que la utilización de un plastificante mejora además las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, la utilización de un plastificante puede mejorar la elasticidad de la película y disminuir la temperatura de formación de la película de la dispersión. La plastificación de la resina acrílica puede lograrse mediante el denominado proceso de "plastificación interna" o el de "plastificación externa".

La plastificación interna generalmente está relacionada directamente con las modificaciones moleculares del polímero durante su fabricación, p.ej., por la copolimerización, como la alteración y/o sustitución de grupos funcionales, por el control del número de cadenas laterales, o el control de la longitud del polímero. Generalmente, tales técnicas no se realizan por el formulador de la solución del recubrimiento.

La plastificación externa implica la adición de un material a una solución de una película de modo que se puedan lograr los cambios requeridos en las propiedades de la película de la película seca.

La adecuación de un plastificante depende de su afinidad o poder de solvatación por el polímero y su eficacia de interferencia con las uniones polímero-polímero. Tal actividad proporciona la deseada flexibilidad al mitigar la rigidez molecular.

Generalmente, la cantidad de plastificante incluido en una solución del recubrimiento se basa en la concentración del formador de la película, p.ej., más frecuentemente a partir de aproximadamente del 1 al 50 por ciento en peso del formador de la película. La concentración del plastificante, sin embargo, sólo se puede determinar con certeza después de una cuidadosa experimentación con la solución del recubrimiento determinada y el procedimiento de aplicación.

Más preferentemente, se incluye aproximadamente plastificante al 20% en la dispersión acuosa o polímero acrílico.

Un parámetro importante en la determinación de un plastificante adecuado para un polímero está relacionado con la transición a la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero. La temperatura de transición vítrea está relacionada con la temperatura o margen de temperaturas en el que se produce un cambio fundamental en las propiedades físicas del polímero. Este cambio no refleja un cambio del estado del polímero, sino un cambio de su movilidad. Por debajo de la Tg, la movilidad de la cadena polimérica está muy restringida. Por ello, para un polímero determinado, si su Tg es de aproximadamente la temperatura ambiente, el polímero se comportará como un vidrio, siendo duro, no plegable y más bien quebradizo, propiedades que podrían ser restrictivas para el recubrimiento de la película ya que la forma de dosificación recubierta puede estar sometida a estrés externo.

La incorporación de plastificantes adecuados en la matriz del polímero reduce efectivamente la Tg, así bajo estas condiciones ambientales las películas son más dúctiles, más plegables y a menudo más fuertes y por ello son más capaces de resistir al estrés mecánico.

Otros aspectos de plastificantes adecuados incluyen la capacidad del plastificante para actuar como un buen "agente hinchable" para los acrílicos y la insolubilidad del plastificante en agua.

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los ésteres del ácido cítrico como el trietil citrato NF XVI, tributil citrato, dibutil ftalato y posiblemente el 1,2-propilén glicol. Otros plastificantes que han probado ser adecuados para incrementar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas como las soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen los polietilén glicoles, propilén glicol, dietil ftalato, aceite de castor y triacetin. El trietil citrato es un plastificante preferido especialmente para las dispersiones acuosas de acrílicos de la presente invención.

Además, se ha hallado que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa de engancharse durante el proceso y actúa como un agente pulidor.

Las formulaciones de liberación controlada estabilizadas de la presente invención liberan lentamente el principio activo, p.ej., cuando se ingieren y exponen a fluidos gástricos. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede alterar, por ejemplo, mediante variación de la cantidad de recubrimiento externo, alteración de la forma de añadir el agente plastificante, variación de las cantidades de plastificante respecto a la resina acrílica, inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, alteración del procedimiento de fabricación, etc.

Junto con la presente invención se pueden utilizar una gran variedad de principios activos. Los principios activos (p.ej., agentes farmacéuticos) que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen los fármacos solubles en agua y los insolubles. Ejemplos de tales principios activos incluyen las antihistaminas (p.ej., dimenidrinato, difenidramina, clorfeniramina y dexclorfeniramina maleato), los analgésicos (p.ej., aspirina, codeína, morfina, dihidromorfón, oxicodón, etc.), los agentes antiinflamatorios (p.ej., naproxin, diclofenac, indometacin, ibupofreno, acetaminofeno, aspirina, sulindac), gastrointestinales y antieméticos (p.ej., metoclopramida), antiepilépticos (p.ej., fenitoína, meprobamato y nitrecepam), vasodilatadores (p.ej., nifedipina, papaverina, diltiacem y nicardirina), agentes antitusivos y expectorantes (p.ej., fosfato de codeína), antiasmáticos (p.ej., teofilina), antiespasmódicos (p.ej., atropina, escopolamina), hormonas (p.ej., insulina, leparina), diuréticos (p.ej., ácido eltacrímico, bendrofluazida), antihipotensivos (p.ej., propanolol, clonidina), broncodilatadores (p.ej., albuterol), esteroides antiinflamatorios (p.ej., hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (p.ej., tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópi-

cos, antidiarréicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes, laxantes, antiácidos, vitaminas, estimulantes (incluyendo los supresores del apetito como la fenilpropanolamina). La lista anterior no pretende ser exclusiva.

En ciertas realizaciones preferidas, el principio activo comprende hidromorfón, oxicodón, dihidrocedeína, codeína, hirdromorfón, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, sales de cualquiera de los anteriores y mezclas de cualquiera de los anteriores y similares. En otras realizaciones preferidas, el principio activo incluye teofilina.

Cuando se utiliza la dispersión de la resina acrílica para recubrir las partículas farmacéuticas inertes como las partículas nu pariel 18/20 (esferas de azúcar, disponibles comercialmente por Ingredient. Tech. Corp.), se pueden colocar, por ello, una gran diversidad de partículas resultantes de liberación controlada sólidas y estabilizadas en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada efectiva cuando se ingieren y contactan con fluido gástrico. En esta realización, se preparan partículas recubiertas con un principio activo, p.ej., mediante disolución del principio activo en agua y atomización de la solución sobre un sustrato, por ejemplo, las partículas nu pariel 18/20, mediante la utilización de un sistema Wurster. Opcionalmente, también se pueden añadir ingredientes adicionales antes del recubrimiento de las partículas, con el fin de ayudar a la unión del hidromorfón a las partículas y/o colorear la solución, etc. Por ejemplo, se puede añadir a la solución un producto que incluya hidroxipropil metilcelulosa, etc. con o sin colorante, y mezclar la solución (p.ej., durante aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de la misma a las partículas. El sustrato recubierto resultante, en este ejemplo partículas, puede ser entonces opcionalmente recubierto externamente con un agente barrera, para separar el principio activo del recubrimiento acrílico. Un ejemplo de un agente barrera adecuado es uno que comprenda hidroxipropil metilcelulosa. Sin embargo, se puede utilizar cualquier formador de película conocido en la materia. Es preferible que el agente barrera no afecte la velocidad de disolución del producto final.

Las partículas de hidromorfón, protegidas con HMPC (opcional) se pueden luego recubrir externamente con el polímero acrílico. La dispersión del polímero acrílico incluye preferentemente una cantidad efectiva de plastificante, p.ej. trietil citrato. Se pueden utilizar las dispersiones preformuladas de resinas acrílicas, tales como diversas formas disponibles comercialmente de Eudragit®, como Eudragit® RS 30D Eudragit® RL 30D.

Las soluciones del recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del formador de la película, plastificante y el sistema solvente (es decir agua), un colorante para proporcionar elegancia y distinción al producto. El color se puede añadir a la solución del principio activo, o al recubrimiento externo. Los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación incluyen el dióxido de titanio y los pigmentos de color, como los pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos, puede sin embargo, incrementar el efecto retardante del recubrimiento. Alternativamente, se puede utilizar cualquier procedimiento adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención.

El revestimiento plastificante de polímero acrílico se puede aplicar sobre las partículas que comprenden el principio activo mediante atomización utilizando cualquier equipo pulverizador adecuado conocido en la materia. En un procedimiento preferido, se utiliza un sistema de lecho fluido de Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde abajo, fluidifica el material del núcleo y lleva a cabo el secado mientras se atomiza el revestimiento de polímero acrílico. Preferentemente, se aplica una cantidad suficiente de revestimiento para obtener una predeterminada liberación controlada del principio activo cuando dicho sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, p.ej. fluido gástrico, considerando las características físicas del principio activo, la forma de incorporación del plastificante, etc.

Después del recubrimiento con la resina acrílica, se aplica opcionalmente un recubrimiento adicional de un formador de película, como el Opadry (un producto disponible comercialmente de Coloron, West Point, Pennsylvania, que contiene hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, polietilén glicol y Aluminium Lake D&C Red Nº 30) a las partículas. Este recubrimiento externo se aplica para reducir de modo sustancial, sino del todo, la aglomeración de las partículas.

En el siguiente paso, las partículas recubiertas se endurecen con el fin de obtener una velocidad de liberación estabilizada del principio activo.

Tradicionalmente, el endurecimiento se llevaba a cabo para formulaciones recubiertas con Eudragit® mediante un lecho fluido a 45ºC durante 2 horas después de la aplicación. Este endurecimiento estándar está recomendado por Rohm Pharma porque está aproximadamente a la temperatura de transición vítrea (Tg) de Eudragit® RS 30 plastificado con trietilcitrato a un nivel de sólidos del 20%. Este endurecimiento recomendado no estabiliza el perfil de disolución de la formulación tras el almacenamiento, como se demostrará por los ejemplos siguientes.

La etapa de endurecimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo mediante sometimiento del sustrato recubierto, p.ej. partículas, a una temperatura superior a la Tg de la formulación del recubrimiento y proseguimiento del endurecimiento hasta lograr un punto final en el cual la formulación recubierta alcanza un perfil de disolución que no se vea afectado sustancialmente por la exposición a condiciones de almacenamiento de elevada temperatura y/o humedad. Generalmente, el tiempo de endurecimiento es de aproximadamente 24 horas o más, y la temperatura de endurecimiento puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 45ºC. Además, se ha descubierto en la presente invención que no es necesario someter el sustrato recubierto a niveles de humedad por encima de las condiciones ambientales durante la etapa de endurecimiento con el fin de lograr un producto final estabilizado.

Un posible mecanismo para el cambio en el perfil de disolución de los productos de la técnica previa endurecidos mediante procedimientos estándares es que estos productos continúen endureciéndose durante el almacenamiento, y así puede que no alcancen nunca un punto final estabilizado en el cual el producto tenga un perfil de disolución sustancialmente constante. En cambio, los productos endurecidos de la presente invención proporcionan una velocidad de liberación del principio activo que no se vea afectada sustancialmente durante el almacenamiento por los aumentos de temperatura y humedad.

En realizaciones preferidas de la presente invención, el producto estabilizado se obtiene mediante sometimiento de las partículas recubiertas a un endurecimiento en un horno a una temperatura de aproximadamente la Tg del polímero acrílico plastificante durante el periodo de tiempo requerido, determinándose experimentalmente los valores óptimos para la temperatura y el tiempo para la formulación particular.

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el producto estabilizado se obtiene mediante endurecimiento en un horno a una temperatura de aproximadamente 45ºC durante un tiempo de aproximadamente 24 a 48 horas. Así, en ciertas realizaciones, puede ser preferible endurecer el producto durante, p.ej., 36 horas. En ciertas realizaciones preferidas, el producto se endurece durante aproximadamente 48 horas. También se contempla aquí que ciertos productos recubiertos con el recubrimiento de liberación controlada de la presente invención puedan necesitar un tiempo de endurecimiento superior a 48 horas, p.ej. 60 horas o más.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. No se han de interpretar para limitar de ninguna manera las reivindicaciones.

Ejemplo 1

(Comparativo)

Preparación de las partículas de hidromorfón

Las partículas de hidromorfón (que es 4,5-epoxi-3-hidroxi-N-metil-6-oxomorfinan) se prepararon mediante disolución del hidromorfón-HCl en agua, adición de Opadry® y-5-1442, rosa claro (un producto disponible comercialmente por Coloron, West Point, Pennsylvania, que contiene hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, polietilén glicol y Aluminium Lake D&C Red nº 30), 20% p/p y mezclado durante aproximadamente 1 hora, y luego atomizado sobre partículas nu Pariel 18/20 utilizando un sistema Wurster. La preparación resultante tenía la fórmula siguiente que se indica en la Tabla 1 a continuación:

TABLA 1

Ingredientes	Porcentaje (en peso)	Cantidad/unidad (mg)
Hidromorfón-HCl	5,0%	4,0 mg
Nu Pariel 18/20	92,5%	74,0 mg
Opadry® Lt. Pink Y-5-1442	2,5%	2,0 mg
	100,0%	80,0 mg

Ejemplo 2

(Comparativo)

Recubrimiento retardante-sin etapa de endurecimiento

En el Ejemplo 2, las partículas de hidromorfón preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 se recubrieron con Eudragit® RS 30D para una ganancia de peso del 5%, como se indica en la Tabla 2 siguiente. Citroflex® (un producto disponible comercialmente por Moroflex, North Carolina que contiene ésteres de citrato) se utiliza como plastificante. No se realizó secado final.

TABLA 2

Ingredientes	Porcentaje(en peso)	Cantidad/Unidad (mg)
Partículas de Hidromorfón	92,59	80
Eudragit® RS30D	4,63	4
Citroflex 2 (trietil citrato)	0,93	0,8
Talco	1,85	1,6
Agua purificada		csp
	100	86,4

Las partículas de hidromorfón se analizaron para conocer su disolución inicial y luego se almacenaron durante un mes en condiciones de estrés a 37º/80%HR (HR = humedad relativa). Al cabo de un mes, se halló que las partículas se habían aglomerado.

Los análisis de disolución se llevaron a cabo según el Método de USD Basket, 37ºC, 100 r.p.m., 700 ml de fluido gástrico de primera hora a pH 1,2, luego se cambió por 900 ml a pH 7,5. La disolución se llevó a cabo mediante la colocación de una cápsula abierta que contenía un peso apropiado de partículas en una vaso sanguíneo. Los resultados se indican en la Tabla 3 siguiente:

TABLA 3

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfón-HCl 12 mg
Resultados de la estabilidad

Tiempo	Hidromorfón HCl	Peso medio de llenado (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Al inicio	12,34	259,2	1,5	5,1	15,6	53,5	76,9	93,6	100,0
37°C/80%HR									
1 mes	12,42	262,6	2,1	6,1	12,6	35,1	56,2	75,1	86,1

Los anteriores resultados demuestran que existía una profunda ralentización de la disolución de hidromorfón-HCl de las partículas recubiertas cuando las partículas se someten a condiciones de estrés de almacenamiento.

Ejemplo 3

(Comparativo)

Protección del recubrimiento retardante

Con el fin de determinar si la ralentización de la disolución de las partículas de hidromorfón del Ejemplo 2 fue debida a un problema de estabilidad entre el hidromorfón y el retardante, en el Ejemplo 3 se prepararon las partículas de hidromorfón Nu pariel de acuerdo con el Ejemplo 1, luego se recubrieron con HPMC al 5% y se analizaron sin la capa retardante. Los análisis de disolución se llevaron a cabo al inicio y después del almacenamiento en condiciones de estrés a 37ºC en seco y 37ºC/80%HR.

Los resultados de los análisis de disolución para el Ejemplo 3 se indican en la Tabla 4 siguiente:

TABLA 4

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfón-HCl 8 mg
Resumen de los resultados de la estabilidad

Tiempo del análisis	Hidromorfón HCl	Peso medio (mg)	1 h	2 h
Al inicio	8,49	166	100,0	100,0
37°C seco				
1 mes	8,49	167	100,0	100,0
2 mes	8,49	167	100,0	100,0
37°C/80% HR				
1 mes	8,49	167	100,0	100,0
2 mes	8,49	170,3	100,0	100,0

Los resultados del Ejemplo 3 muestran que las partículas que no incluyeron un recubrimiento retardante eran estables.

Con el fin de determinar la humedad relativa en el horno en "condiciones de sequedad", se determinó la humedad relativa en un desecador en un horno a 60ºC como sigue. En primer lugar, se esparcieron aproximadamente 500 g de agua purificada en un desecador de plástico y se insertó la protección metálica. Un indicador de higrometría/temperatura se colocó en la parte superior de la protección y se colocó en el horno a 60ºC durante 24 horas. Al cabo de las 24 horas, la humedad relativa en el desecador fue del 85% mientras que la temperatura era todavía de 60ºC. Al colocar sólo el higrómetro en el horno a 60ºC durante 24 horas, la humedad relativa fue del 9% a 60ºC.

Ejemplo 4

(Comparativo)

Endurecimiento de la técnica previa (De acuerdo con las recomendaciones bibliográficas)

En el Ejemplo 4, las partículas de hidromorfón preparadas de acuerdo con el Ejemplo 3 se recubrieron con el Eudragit® RS para una ganancia de peso del 5%. Después de la aplicación del recubrimiento, las partículas se secaron (endurecieron) a 45ºC en un secador de lecho fluido durante 2 horas. Esta temperatura es aproximadamente la Tg de Eudragit® RS 30D, plastificado con Trietilcitrato a un nivel de sólidos del 20%. Los análisis de disolución se llevaron a cabo al inicio y después del almacenamiento a 37ºC en seco y 37ºC/80% HR. Los resultados se muestran en la Tabla 5 siguiente:

TABLA 5

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfón-HCl 8 mg
Resumen de los resultados de la estabilidad

Tiempo del análisis	Hidromorfón HCl	Peso medio (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h
2 horas*	8,50	178,5	8,0	21,8	45,7	79,3	94,2	
37°C en seco								
1 mes	8,50	177	16,8	25,8	44,2	67,8	80,8	
2 meses	8,39	174	24,6	40,8	61,8	83,4	94,0	100,0
37°C/80% HR	8,50	174	48,8	60,1	80,7	94,0	100,0	
1 mes	8,50	174	48,8	60,1	80,7	94,0	100,0	
2 meses	8,55	178	53,6	76,3	90,7	98,2	100,0	

* disolución inicial después del endurecimiento

De los resultados proporcionados anteriormente, se puede observar que la disolución de hidromorfón de las partículas sufre cambios significativos tras el almacenamiento, y que la corta etapa de endurecimiento recomendada en la bibliografía y utilizada en el Ejemplo 4 no ayuda al problema de estabilidad/endurecimiento.

Ejemplos 5-6

(Comparativos)

Protección del recubrimiento retardante

En el Ejemplo 5, las partículas recubiertas con Eudragit® preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 se recubrieron con HPMC al 5% para proteger el recubrimiento retardante del entorno. Los estudios de disolución se llevaron a cabo al inicio, después del almacenamiento a temperatura ambiente (RT) durante 3 meses, y después del almacenamiento a 37ºC en seco y 37ºC/80% HR. Los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente:

TABLA 6

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfón-HCl 8 mg
Resumen de los resultados de la estabilidad

Tiempo del estudio	Hidromorfón HCl	Peso medio (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Al inicio	8,29	180,5	6,9	17,2	37,5	65,8	80,2	100,0	
TA									
3 meses	8,42	178,3	9,4	17,9	63,1	81,6	91,8	97,2	
37°C en seco									
1 mes	8,29	182	6,4	12,5	28,6	63,9	85,7	100,0	
2 meses	8,56	175	8,1	15,4	31,3	61,9	78,5	89,4	
3 meses	8,30	177	6,8	14,2	30,3	61,4	77,8	89,8	
37°C/80% HR									
1 mes	8,29	186,7	7,9	15,7	34,8	68,4	88,0	100,0	
2 meses	8,41	182	9,7	17,6	35,2	66,0	83,2	94,7	
3 meses	8,78	181,7	6,4	12,2	28,2	59,7	77,3	88,4	

En el Ejemplo 6, las partículas recubiertas con Eudragit®, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4, que no fueron endurecidas se recubrieron con HPMC al 5% para proteger el recubrimiento retardante del entorno. Los estudios de disolución se llevaron a cabo al inicio y después del almacenamiento a 37ºC en seco y 37ºC/80% HR. Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente:

TABLA 7

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfón-HCl 8 mg
Resumen de los resultados de la estabilidad

Tiempo	Hidromorfón HCl	Peso medio de llenado (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Al inicio	8,28	178,3	10,7	10,5	34,5	68,3	85,1		
TA									
3 meses	8,32	177	5,5	10,5	21,5	57,3	77,9	92,5	
37ºC en seco									
1 mes	8,28	178	1,4	2,4	6,2	27,3	61,8		
2 meses	8,39	177	2,0	6,3	12,6	38,5	70,2	84,6	
3 meses	8,20	172	1,1	4,1	8,8	30,3	61,2	84,6	
37ºC/80%HR									
1 mes	8,28	176,7	2,3	4,0	9,3	32,7	61,4		
2 meses	8,70	179	2,6	6,5	11,1	35,2	66,6	90,1	
3 meses	8,26	177	1,3	4,1	9,3	30,4	62,3	87,7	

Como se puede ver en los resultados proporcionados en las Tablas 6 y 7, en vez de evitar la aglomeración de los esferoides (en particular las esferas recubiertas con Eudragit®) en condiciones de estrés, el recubrimiento final con HPMC no estabilizó los productos de los Ejemplos 5 y 6. Sin embargo, según estos resultados, se hipotetizó que a pesar del hecho de que las disoluciones cambiaran en condiciones de estrés, se podría alcanzar el punto final de endurecimiento tanto en condiciones secas o húmedas a 37ºC.

Ejemplos 7-9

(Ejemplos 7 y 8 son comparativos)

Optimización del endurecimiento e ingredientes del recubrimiento retardante

Los resultados obtenidos en los Ejemplos 2-7 indicaron que la disolución de las partículas recubiertas con un recubrimiento retardante parecía disminuir lentamente hasta un punto y no más allá. Sin embargo, las disoluciones de punto final logradas fueron muy lentas.

Ya que el hidromorfón, en las formulaciones, se había protegido del entorno, se hipotetizó que la exposición a condiciones de estrés (por ej., 37ºC/80%HR) tenía el efecto del "endurecimiento" posterior de la capa retardante. Así, se realizaron estudios adicionales para determinar las condiciones de procesamiento requeridas durante la fabricación para endurecer el producto en su punto final de disolución.

Con el fin de obtener una formulación que tuviera una curva de disolución más adecuada, y, en vez de reducir el recubrimiento a menos del 5% en ganancia de peso, se incluyó el Eudragit® RL (proporción de grupos de amonio cuaternario en relación con el éster metacrílico de 1:20) más soluble en el recubrimiento retardante.

En los Ejemplos 7-9, las partículas de hidromorfón se prepararon según el Ejemplo 5. En el Ejemplo 7, el recubrimiento retardante consistió de Eudragit® RL al 100%. En el Ejemplo 8, el recubrimiento retardante consistió del 50% de Eudragit® RL y 50% de Eudragit® RS. Por último, en el Ejemplo 9, el recubrimiento retardante consistió del 10% de Eudragit® RL: 90% Eudragit® RS. Cada uno de los Ejemplos 7-9 se recubrió a una ganancia total de peso del 5%.

Cada uno de los recubrimientos protectores de HPMC de los Ejemplos 7-9 se endureció durante 1, 2, 6, 8, 12 y 21 días a 45ºC en seco, tiempos en los que se llevaron a cabo los estudios de disolución que se muestran en el Ejemplo 2.

Sólo el Ejemplo 9 mostró un perfil de liberación deseable y el endurecimiento se completó al cabo de un sólo día. Los estudios de disolución de los productos de los Ejemplos 7 y 8 mostraron lo mismo al ser productos de liberación inmediata, siendo la cantidad/tipo de retardante utilizada insuficiente para prevenir la liberación inmediata del fármaco (es decir, aproximadamente el 100% del fármaco se liberó al cabo de una hora), aún después de que las formulaciones se endurecieran. El Ejemplo 9 se analizó posteriormente mediante almacenaje en condiciones de estrés como sigue. Después del endurecimiento durante 21 días, las muestras del Ejemplo 9 se colocaron en un horno a 37ºC/80%HR y se llevaron a cabo los estudios de disolución como se muestra en el Ejemplo 2 al cabo de 7 y 30 días. Los perfiles de disolución representativos para el Ejemplo 9 (media de los resultados de tres muestras) se muestran en la Tabla 8 siguiente:

TABLA 8

Partículas de hidromorfón-HCl 8 mg Eudragit® MDCR al 5%

		Porcentaje de hidromorfón-HCl disuelto						
Tiempo de endurecimiento	Peso (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Inicio								
Media	191	16,6	53,1	69,3	86,7	95,6	99,3	100,0
1 día								
Media	190,7	7,1	33,1	66,6	87,3	99,5	97,9	99,0
2 días								
Media	190,7	7,4	35,0	67,0	87,4	95,1	98,4	99,2
7 días								
Media	190,7	8,0	36,3	67,7	86,6	93,3	96,8	98,4
10 días								
Media	191,3	7,2	36,5	68,9	88,5	94,8	98,0	99,5
21 días								
Media	191	6,9	36,1	66,9	86,2	92,7	99,8	99,0
30 días								
Media	190,3	5,83	31,9	65,2	82,7	90,4	96,3	96,7
Tiempo de almacenamiento/condiciones								
30°C/80%HR								
7 días								
Media	190,7	5,9	25,1	62,7	84,6	92,6	97,6	99,5
30 días								
Media	190,3	5,8	31,9	65,2	82,7	90,4	96,3	96,9

Los resultados que se muestran en la Tabla 8 demuestran que el perfil de la disolución de 1 mes no mostró una disminución lenta comparada con la muestra endurecida al inicio, incluso para las muestras analizadas en condiciones de estrés. Así, después de un endurecimiento durante 24 horas a 45ºC, el recubrimiento de la película de liberación controlada de metacrilato estaba esencialmente estabilizado.

Ejemplos 10-12

Optimización del grosor del recubrimiento retardante

En los Ejemplos 10-12, se llevó a cabo experimentación adicional para determinar el peso óptimo del polímero de metacrilato para utilizar para un perfil de liberación deseable y determinar la reproductibilidad y eficacia de la etapa de endurecimiento de 48 horas a 45ºC en seco. Se fabricaron tres lotes con diferente carga de metacrilato y se endurecieron en un horno a 45ºC en seco.

En el Ejemplo 10, las partículas de hidromorfón se prepararon de acuerdo con las del Ejemplo 3, como se muestra en la Tabla 9 siguiente:

TABLA 9

Partículas de Hidromorfón-HCl MD

Ingredientes	Porcentaje (en peso)	Cantidad/Unidad (mg)
Hidromorfón-HCl	4,75%	4
NuPariels 18/20	87,89%	74
Opadry LT Pink Y-5-1442	2,38%	2
Opadry LT Pink Y-5-1442	4,99%	4,2
	100%	84,2

Las partículas de hidromorfón se procesaron posteriormente de acuerdo con el Ejemplo 5. En el Ejemplo 10, el recubrimiento retardante fue Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (recubrimiento al 5% p/p). La fórmula para el Ejemplo 10 se muestra en la Tabla 10 siguiente:

TABLA 10

Partículas de Hidromorfón-HCl MD CR Eudragit® al 5%

Ingredientes	Porcentaje (en peso)	Cantidad/Unidad (mg)
Partículas de Hidromorfón	87,96%	84,2 mg
Eudragit® RS 30 D (90%)	3,97%	3,8 mg
Eudragit® RL 30D (10%)	0,42%	0,4 mg
TEC (20% de RS & RL)	0,88%	0,84 mg
Talco (40% de RS & RL)	1,75%	1,68 mg
Agua purificada		csp
Opadry LT Pink Y-5-1442	5,01%	4,8 mg
	100%	95,72 mg

Los Ejemplos 11 y 12 se prepararon de modo similar al Ejemplo 10. En el Ejemplo 11, el recubrimiento retardante fue Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (recubrimiento al 8% p/p). En el Ejemplo 12, el recubrimiento retardante fue Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (recubrimiento al 12% p/p). Las Fórmulas para los Ejemplos 11 y 12 se muestran en las Tablas 11 y 12, respectivamente, a continuación:

TABLA 11

Esferas de hidromorfón-HCl MD CR Eudragit® al 8%

Ingredientes	Porcentaje (en peso)	Cantidad/Unidad (mg)
Partículas de Hidromorfón	84,2%	84,2
Eudragit® RS 30 D (90%)	6,07%	6,07
Eudragit® RL 30D (10%)	0,67%	0,67
TEC (20% de RS & RL)	1,35%	1,35
Talco (40% de RS & RL)	2,70%	2,70
Agua purificada		csp
Opadry LT Pink Y-5-1442	5,0%	5,0
	99,99%	99,99

TABLA 12

Esferas de hidromorfón-HCl MD CR Eudragit® al 12%

Ingredientes	Porcentaje (en peso)	Cantidad/Unidad (mg)
partículas de Hidromorfón	79,69%	84,2
Eudragit® RS 30 D (90%)	8,61%	9,1
Eudragit® RL 30D (10%)	0,95%	1,0
TEC (20% de RS & RL)	1,91%	2,02
Talco (40% de RS & RL)	3,82%	4,04
Agua purificada		csp
Opadry LT Pink Y-5-1442	5,02%	5,3
	100%	105,66

Cada uno de los Ejemplos 10-12 se endurecieron en bandejas planas de papel en el horno a 45ºC durante dos días después de la aplicación del recubrimiento de liberación controlada de Eudragit® y el recubrimiento con HPMC al 5%. Los estudios de disolución se realizaron en los Ejemplos 10-12.

Los perfiles iniciales de disolución (después del endurecimiento) del Ejemplo 10 fueron semejantes a los del Ejemplo 9 (los productos de ambos Ejemplos se recubrieron con recubrimiento de Eudragit® al 5% p/p). Después del endurecimiento durante 2 días, las muestras del Ejemplo 10 se sometieron a posteriores análisis a temperatura ambiente y en condiciones de estrés a 37ºC/80% HR, 37ºC en seco y 50ºC en seco. Los perfiles de disolución representativos para el Ejemplo 10 (media de los resultados para las tres muestras) se muestran en la Tabla 13 siguiente:

TABLA 13

Cápsulas de hidromorfón-HCl CR 8 mg Eudragit® al 5%
Porcentaje de hidromorfón-HCl disuelto

Tiempo	Peso(mg)	1 h	2 h	3 h	4 h	8 h	12 h	24 h
2 días*								
Media	191,3	6,3	36,2	69,3	87,8	97,3	100,0	
*disolución inicial después del endurecimiento								
TA								
1 mes								
Media	191,1	6,0	30,8	63,1	83,4	91,8	96,3	97,9
37°C/80% HR								
1 mes								
Media	191,6	6,9	28,5	63,2	84,5	91,5	95,6	97,8
2 meses								
Media	194,3	11,4	35,6	70,7	90,5	96,8	100	
37°C en seco								
1 mes								
Media	192,0	11,4	35,1	68,6	87,9	94,5	98,9	100
50°C en seco								
1 mes								
Media	191,4	11,1	41,4	70,6	90,4	96,5	100	
Comparación con el Ejemplo 9 (disoluciones de 1 día y de 2 días)								
1 día								
Media	190,7	7,1	33,1	66,6	87,3	99,5	97,9	99,0
2 días								
Media	190,7	7,4	35,0	67,0	87,4	95,1	98,4	99,2

Como se puede ver a partir de los resultados de la disolución proporcionados por el Ejemplo 10, aunque el perfil de disolución de las muestras no fue tomado al cabo de 1 día de endurecimiento, los resultados obtenidos después de 2 días de endurecimiento son sustancialmente similares a los resultados obtenidos para los endurecimientos de 1 día y de 2 días del Ejemplo 9. Por ello, se hipotetiza que el producto del Ejemplo 10 fue también estable al cabo de un día de endurecimiento.

Tras endurecimiento durante 2 días, las muestras del Ejemplo 11 se analizaron para conocer su disolución y las muestras del Ejemplo 11 se expusieron a condiciones de estrés de 37ºC/80%HR durante un mes.Los perfiles representativos de disolución inicial (media de resultados para las tres muestras) para el Ejemplo 11 se muestran en la Tabla 14 a continuación:

TABLA 14

Cápsulas de hidromorfón-HCl CR 8 mg Eudragit® al 8%
Porcentaje de hidromorfón-HCl disuelto

Tiempo	Peso (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
2 días*								
Media	201,3	0,8	3,3	40,0	78,4	90,7	97,5	99,9
* Disolución inicial tras endurecimiento								
37ºC/80%HR								
1 mes								
Media	7,3	8,6	34,1	72,8	85,5	93,2	97,2	

Como se puede observar de los resultados de la disolución proporcionados anteriormente en el Ejemplo 11, los resultados obtenidos después de 2 días de endurecimiento son sustancialmente similares a los resultados obtenidos en condiciones de estrés de almacenamiento a 37ºC/80%HR, lo que indica la estabilidad del Ejemplo 11 después de un endurecimiento de 2 días. Además, los resultados de la disolución obtenidos en el Ejemplo 11 mostraron velocidades de liberación menores del hidromorfón, como se esperaría dado el recubrimiento retardante más grueso.

Después de un endurecimiento de 2 días, las muestras del Ejemplo 12 se analizaron para conocer su disolución y las muestras del Ejemplo 12 se sometieron a posteriores análisis después de un almacenamiento de un mes a temperatura ambiente y en condiciones de estrés a 37ºC/80%HR, 37ºC en seco y 50ºC en seco. Los perfiles de disolución representativos (media de resultados para tres muestras) para el Ejemplo 12 se muestran en la Tabla 15 siguiente:

TABLA 15

Cápsulas de hidromorfón-HCl CR 8 mg Eudragit® al 12%
Porcentaje de hidromorfón-HCl disuelto

Tiempo	Peso (mg)	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
2 días*								
Media	215,3	0,8	3,1	9,3	70,9	90,4	100,8	104,8
*Disolución inicial después del endurecimiento								
TA								
1 mes								
Media	210,8	0	1,8	4,6	62,9	84,3	96,1	99,8
37ºC/80%HR								
1 mes								
Media	213,8	2,2	4,8	7,2	50,8	74,3	87,3	93,3
37ºC en seco								
1 mes								
Media	210,4	0,8	2,2	6,9	59,7	82,2	96,3	100
50ºC en seco								
1 mes								
Media	207,3	1,6	1,5	3,3	51,5	76,2	90,9	97,4

Como se puede ver a partir de los resultados de la disolución proporcionados anteriormente por el Ejemplo 12, los resultados de la disolución obtenidos con el Ejemplo 12 mostraron velocidades de liberación más lentas de hidromorfón comparadas con los recubrimientos retardantes más delgados de los Ejemplos 10 y 11, como se esperaba. En conjunto, los resultados obtenidos al cabo de 2 días de endurecimiento son sustancialmente similares a los resultados obtenidos en condiciones de estrés de almacenamiento a 37ºC/80%HR, excepto el porcentaje de fármaco disuelto a las 8 y 12 horas. Estos resultados pueden indicar que a grandes cantidades de recubrimiento retardante, puede ser necesario endurecer el recubrimiento durante un período mayor de tiempo para lograr una formulación estabilizada.

Ejemplo 13

Partículas recubiertas de sulfato de morfina

En el Ejemplo 13, se aplicó la etapa de endurecimiento de la presente invención a una formulación en la que el fármaco se sustituyó por sulfato de morfina.

Una suspensión de sulfato de morfina y HPMC (Opadry® Clear Y-%-7095) se aplicó sobre partículas nupariel de malla 18/20 en un secador de lecho fluido con un sistema Wurster con una temperatura de entrada de 60ºC. Después de cargar el fármaco se aplicó una suspensión de una película de recubrimiento de base Opadry® Lavender YS-1-4729 HMPC como un recubrimiento protector con una ganancia de peso del 5%.

Después de finalizar el proceso de recubrimiento, las partículas de sulfato de morfina se recubrieron con una mezcla de recubrimiento retardante de Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D a una proporción de 90:10, RS respecto RL, a un nivel de ganancia de peso del 5%. La aplicación de esta mezcla de Eudragit® RS 30D y Eudragit® RL 30D junto con talco (incluido como un agente antiadherente) y trietil citrato (plastificante) se realizó a una temperatura de entrada de 35ºC en un sistema Wurster.

Una vez que el recubrimiento retardante se completó, se aplicó un recubrimiento final a las partículas de sulfato de morfina de Opadry® Lavender YS-1-4729 con una ganancia de peso del 5%.

Después de finalizar el proceso de la última película de recubrimiento, las partículas de sulfato de morfina se endurecieron sobre bandejas planas de papel en un horno a 45ºC durante 2 días. Después del endurecimiento, las partículas se introdujeron en cápsulas de gelatina con una concentración de 30 mg de sulfato de morfina. La fórmula final se proporciona en la Tabla 16 siguiente:

TABLA 16

Etapas del proceso	Ingredientes	mg/cápsula
Carga del fármaco	Sulfato de morfina	30 mg
	Nupariel PG 18/20	255 mg
	Opadry® Clear Y-5-7095	15 mg
Primer recubrimiento	Opadry® Lavender YS-1-4729	15,8 mg
Recubrimiento	Eudragit® RS 30D	14,2 mg
retardante	Eudragit® RL 30D	1,6 mg
	Trietilcitrato	3,2 mg
	Talco	6,3 mg
Recubrimiento final	Opadry® Lavender YS-1-4729	18,0 mg
	Total:	359,1 mg

A continuación se realizaron los estudios de estabilidad de la disolución sobre el producto del Ejemplo 13 después de la anteriormente mencionada etapa de endurecimiento en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente, 37ºC/80%HR, 37ºC en seco y 50ºC en seco al cabo de un mes y al cabo de dos meses. Los resultados se muestran en la Tabla 17 siguiente:

TABLA 17

Cápsulas de sulfato de morfina CR 30 mg Eudragit® al 5%
Porcentaje de sulfato de morfina disuelto

Tiempo	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	18 h	24 h
2 días*								
Media	0,0	43,5	74,9	--	91,8	95,3	99,8	100
*disolución inicial después del endurecimiento								
TA								
1 mes								
Media	0,0	36,9	73,8	86,9	92,2	96,5	99,9	100
2 meses								
Media	2,0	37	72	82	88	92	96	99
37°C/80%HR								
1 mes								
Media	0,0	28,4	70,3	84,8	92,1	97,7	100	
2 meses								
Media	1,9	30,1	68,4	79,9	87,0	93,5	95,6	97,8
37°C en seco								
1 mes								
Media	0,0	32,0	72,5	86,0	93,2	97,3	100	
2 meses								
Media	1,9	26,4	67,5	78,8	88,6	94,0	98,0	99,5
50°C en seco								
1 mes								
Media	0,0	37,7	74,1	89,3	93,7	98,5	100	
2 meses								
Media	2,0	33,0	74	85	94	98	100	

Los resultados que se muestran en la Tabla 17 demuestran que el proceso de endurecimiento estabiliza el perfil de disolución del sulfato de morfina hasta una velocidad de disolución final que permanece sustancialmente constante, incluso para las muestras almacenadas en condiciones de estrés.

Los ejemplos proporcionados anteriormente no significan que sean exclusivos. Otras muchas variaciones de la presente invención serán evidentes a aquellos expertos en la materia y están contempladas dentro del ámbito de las reivindicaciones anexadas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de una formulación de liberación controlada estabilizada que comprende un sustrato recubierto con una dispersión acuosa de un polímero acrílico plastificante para la liberación de una dosis de principio activo en el tracto gastrointestinal, que comprende:

la preparación de partículas sólidas que contienen un principio activo, el recubrimiento de dichas partículas con una cantidad suficiente de una dispersión acuosa plastificante que contiene copolímeros de metacrilato de amonio que están copolimerizados de ésteres acrílicos y metacrílicos que tienen un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, en una cantidad suficiente para obtener una liberación controlada predeterminada de dicha dosis de dicho principio activo en el tracto gastrointestinal;

y se **caracteriza** por el hecho de que el endurecimiento de dichas partículas recubiertas mediante sometimiento de las citadas partículas recubiertas a una temperatura de aproximadamente 45ºC y superior a la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico plastificante durante al menos 24 horas, y prolongación del endurecimiento hasta alcanzar un punto final en el que dichas partículas proporcionen un perfil de disolución estable, momento en que se alcanza dicho punto final, en el cual la velocidad de liberación del principio activo no cambia de modo sustancial tras envejecimiento en un amplio margen de condiciones de temperatura y/o humedad.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la determinación del punto final para la formulación mediante la exposición de la formulación, que no está endurecida o no lo está sustancialmente, a condiciones de estrés de almacenamiento mediante la exposición de la formulación a elevada temperatura y/o humedad y obtención de perfiles de disolución para la formulación hasta que el perfil de disolución de la formulación no se vea afectado de modo sustancial por posterior exposición a elevada temperatura y humedad, y preferentemente mediante modificación de la formulación alterando las cantidades relativas de diferentes lacas de resinas acrílicas y/o incrementando o disminuyendo el grosor del recubrimiento retardante para obtener un perfil de disolución deseado de dicho principio activo basado en dicho punto final.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que además comprende la preparación de dichas partículas para la administración oral mediante recubrimiento de dicho principio activo sobre la superficie de partículas aceptables farmacéuticamente y la preparación de una forma de dosificación oral mediante la colocación de una cantidad suficiente de partículas recubiertas endurecidas dentro de una cápsula.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho polímero acrílico comprende uno o más copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos que tiene un contenido de grupos de amonio cuaternario, y preferentemente dicho polímero acrílico se prepara mediante la mezcla de un primer copolímero de ésteres acrílicos y metacrílicos que tiene una proporción molar de grupos de amonio respecto a los ésteres (met) acrílicos de aproximadamente 1:20 con un segundo copolímero de ésteres acrílicos y metacrílicos que tienen una proporción molar de grupos de amonio respecto a los ésteres (met) acrílicos de aproximadamente 1:40, con un agente plastificante adecuado.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho sustrato recubierto se endurece durante un periodo de tiempo de 24 a 48 horas, preferentemente durante 48 horas.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho principio activo es un antihistamínico, analgésico, agente antiinflamatorio, gastrointestinal, antiemético, antiepiléptico, vasodilatador, agente antitusivo, expectorante, antiasmático, antiespasmódico, hormona, diurético, antihipontensivo, broncodilatador, esteroide antiinflamatorio, antibiótico, antihemorroidal, hipnótico, psicotrópico, antidiarréico, mucolítico, sedante, descongestionante, laxante, antiácido, vitamina y estimulante, siendo dicho agente preferentemente un hidromorfón, oxicodón, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, sal de cualquiera de los anteriores y mezcla de cualquiera de los anteriores o dicho principio activo es la teofilina.