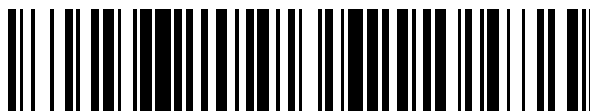


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 676**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2011** **PCT/GB2011/052455**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012** **WO12076907**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2011** **E 11808286 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2648699**

54 Título: **Forma de dosificación resistente a la manipulación**

30 Prioridad:

09.12.2010 GB 201020895

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MOHAMMAD, HASSAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 626 676 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación resistente a la manipulación

Campo de la invención

5 La invención se refiere a formas de dosificación, en particular, formas de dosificación resistentes a la manipulación, que comprenden particulados extruidos en fundido que comprenden un fármaco y una matriz, y a procedimientos para la fabricación de dichas formas de dosificación. La invención también se refiere al uso de las formas de dosificación en medicina, tal como en el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

10 Es generalmente deseable proporcionar productos farmacéuticos en una forma resistente a la manipulación para maximizar la posibilidad de que se tomen de la manera prevista. Esto, a su vez, asegura que el producto farmacéutico tenga posibilidad de tener el efecto farmacológico completo deseado. Aún más significativamente, la provisión de productos farmacéuticos en una forma resistente a la manipulación significa que sea más difícil crear adicción a los mismos.

15 Los productos farmacéuticos que comprenden determinados tipos de fármacos tienen más posibilidad de ser objeto de adicción que otros. Por ejemplo, las formas de dosificación (por ejemplo, los comprimidos) que contienen un agonista opioide, un tranquilizante, un depresor del SNC, un estimulante del SNC o un sedante hipnótico son frecuentemente objetos de adicción, especialmente las formas de dosificación que contienen un agonista opioide.

20 Los analgésicos opioides son productos farmacéuticos importantes para el tratamiento y la gestión del dolor. Generalmente, los adictos tienen por objeto modificar las formas de dosificación que contienen analgésicos opioides, particularmente las formas de dosificación de liberación controlada, y administrarlas después de tal manera que se logre una concentración *in vivo* elevada durante un período de tiempo corto para experimentar un efecto euforogénico. Los comprimidos de liberación controlada que contienen opioides pueden, por ejemplo, triturarse con el fin de hacer que el opioide presente en el mismo esté disponible para su liberación inmediata tras la administración oral o nasal. Otra forma de adicción que se produce es la extracción de opioide de las formulaciones
25 que contienen opioides principalmente mediante el uso de etanol, aunque también se usan otros disolventes, por ejemplo, agua o acetona. La solución resultante puede administrarse después en bruto mediante inyección. Adicionalmente, los adictos a veces no tienen en cuenta las instrucciones para su uso de las formas de dosificación que contienen opioides y consumen concomitantemente alcohol cuando toman la forma de dosificación para potenciar la liberación del fármaco. Esto puede dar como resultado que un adicto reciba una dosis de opioides más
30 rápidamente de lo previsto.

35 Para minimizar la posibilidad de que se produzca adicción, se ha propuesto formular analgésicos opioides en comprimidos con óxido de polietileno de alto peso molecular (PEO). El PEO serviría para controlar la tasa de liberación de opioide de la forma de dosificación y para conferir resistencia a la trituración a la misma. El PEO también aseguraría que, si la forma de dosificación se somete a extracción de etanol, se daría como resultado una solución viscosa que es resistente a la succión con jeringa y la inyección.

40 La cantidad de PEO y, en particular, su relación respecto al fármaco y otros excipientes (si están presentes) en la forma de dosificación, que es necesaria para lograr el control de la tasa de liberación y de la resistencia a la trituración es, sin embargo, limitante. En particular, es difícil preparar formas de dosificación de alta resistencia (es decir, formas de dosificación que contienen cantidades de fármaco relativamente altas) ya que la cantidad de PEO requerida para controlar la tasa de liberación del fármaco de la misma y proporcionar resistencia a la trituración es excesivamente alta. La forma de dosificación (por ejemplo, el comprimido) llega a ser demasiado grande y pesada para una fácil administración. Como resultado, es difícil proporcionar formas de dosificación de liberación extendida, especialmente aquellas que liberan fármaco durante 24 horas, que también son resistentes a la manipulación.

45 También se conocen los multiparticulados extruidos en fundido que comprenden analgésicos opioides. Estos se describen, por ejemplo, en el documento WO2005/079760. Algunos de los polímeros presentes en dichos multiparticulados para facilitar la extrusión en fundido pueden conferir a los multiparticulados un determinado nivel de resistencia a la trituración. De hecho, se conoce que cuanto más alto sea el nivel de dichos polímeros presentes en dichos multiparticulados, más resistentes serán a la trituración.

50 Por otro lado, sin embargo, los multiparticulados descritos anteriormente aún son algo susceptibles de crear adicción mediante extracción de alcohol. Se conoce, por ejemplo, que estos multiparticulados liberan de 2 a 3 veces más opioide en presencia de alcohol que en su ausencia. Se cree que esto está causado por la liberación de fármaco que se produce desde las superficies creadas mediante el corte del material extruido en fundido durante el proceso de peletización para producir multiparticulados. Esto es, sin embargo, altamente no deseable cuando la probabilidad de adicción es relativamente alta.

55 Por consiguiente, existe una necesidad de formas de dosificación alternativas y especialmente de formas de dosificación resistentes a la manipulación que posean resistencia a la trituración así como resistencia a la extracción

de disolvente (por ejemplo, etanol). La forma de dosificación sería ventajosamente de una forma, tamaño y peso que pueda tomarse por vía oral con facilidad. Por supuesto, la forma de dosificación sería también fácil de hacer de una manera económica.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que si los particulados extruidos en fundido que comprenden un fármaco se incorporan en una matriz y la mezcla se forma en una forma de dosificación (por ejemplo, un comprimido), la forma de dosificación posee excelentes propiedades de resistencia a la extracción de alcohol (es decir, resistencia a la manipulación) así como resistencia a la trituración. La matriz en la que están presentes los particulados proporciona resistencia a la extracción de alcohol mediante la formación de un gel o solución viscosa en la exposición a alcohol que resiste a la succión con jeringa o la inyección. La composición y el tamaño de los particulados que comprenden el fármaco proporcionan resistencia a la trituración, por lo tanto, incluso si la matriz es un material triturable, todo lo que se puede obtener son los particulados que son difíciles de separar y demasiado pequeños para triturarse fácilmente, pero demasiado grandes para la administración nasal. La matriz puede comprender también un polímero curable y, en este caso, la matriz proporciona ventajosamente la forma de dosificación total con resistencia a la trituración.

Sumario de la invención

Generalmente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende:

particulados extruidos en fundido que comprenden un fármaco; y
una matriz;
en la que dichos particulados extruidos en fundido están presentes como una fase discontinua en dicha matriz.

Visto desde un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende:

particulados extruidos en fundido y no estirados que comprenden un fármaco que es un agonista opioide; y
una matriz;
en la que dichos particulados extruidos en fundido están presentes como una fase discontinua en dicha matriz;
dicha matriz comprende una fase continua que comprende un agente formante de gel; y
dichos particulados además comprenden un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación preferidas de la invención comprenden el 15-80 % en peso de dichos particulados, basado en el peso total de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación preferidas adicionales comprenden el 20-85 % en peso de dicha matriz,, basado en el peso total de la forma de dosificación.

En otras formas de dosificación preferidas adicionales, la matriz comprende una fase continua que comprende un agente formador de gel curado.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, que comprende:

- i) extruir en fundido una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro para formar un material extruido en fundido que tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm ;
- ii) cortar el material extruido en fundido para formar particulados que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm ;
- iii) mezclar dichos particulados con un material de matriz de manera que dichos particulados formen una fase discontinua en dicha matriz; y
- iv) formar dicha mezcla en una forma de dosificación.

En procedimientos de la invención, los particulados se preparan sin que sea necesario estirar el material extruido en fundido antes del corte. Por lo tanto, en dichos procedimientos preferidos de la invención, los particulados que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm se preparan mediante la extrusión en fundido de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro para formar un material extruido en fundido que tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm y el corte del material extruido en fundido sin estirarlo antes del corte para formar dichos particulados.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona una forma de dosificación, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, para su uso como un medicamento (por ejemplo, para su uso en el tratamiento o gestión del dolor).

En realizaciones preferidas de la presente invención, la forma de dosificación es resistente a la manipulación.

En realizaciones preferidas adicionales de la presente invención, los particulados presentes en la forma de dosificación son microparticulados.

Descripción detallada de la invención

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término «forma de dosificación» se refiere a una entidad farmacéutica que está compuesta de un fármaco y que en realidad se administra a, o es tomada por, un paciente. Un ejemplo representativo de una forma de dosificación es un comprimido. Una cápsula es otra forma de dosificación. Las formas de dosificación preferidas de la invención son los comprimidos. Las formas de dosificación preferidas están diseñadas para la administración oral.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término «resistente a la manipulación» se refiere a formas de dosificación que son resistentes a la extracción de alcohol. Las formas de dosificación pueden, por lo tanto, impedir la adicción. Las formas de dosificación resistentes a la manipulación de la presente invención son resistentes a la extracción de alcohol y a la trituración.
- 15 Las formas de dosificación preferidas de la invención son aquellas en las que la cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación en 0,5 horas cuando se mide en un Apparatus 1 (cesta) de USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 40 % a 37 °C, está dentro del ± 20 % (por ejemplo, dentro del ± 10 %, aún más preferentemente dentro del ± 5 %) de la cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación en 0,5 horas cuando se mide en un Apparatus 1 (cesta) de USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C. Particularmente, en las formas de dosificación preferidas, la cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación en 0,5 horas cuando se mide según la prueba mencionada anteriormente en SGF con etanol al 40 % es menos de o aproximadamente igual a la cantidad de fármaco liberado en SGF con etanol al 0 %. Aún más preferentemente, la cantidad de fármaco liberado en 0,5 horas cuando se mide según la prueba mencionada anteriormente en SGF con etanol al 40 % es el 90 % o menos, más preferentemente el 80 % o menos, por ejemplo, el 70 % o menos, de la cantidad de fármaco liberado en SGF con etanol al 0 %.
- 20
- 25 Particularmente, en formas de dosificación preferidas de la invención, la forma de dosificación puede aplanarse (por ejemplo, con golpes de martillo) sin que se rompa hasta un espesor de menos de aproximadamente el 60 %, preferentemente hasta un espesor de menos de aproximadamente el 50 %, aún más preferentemente hasta un espesor de menos de aproximadamente el 40 %, del espesor de la forma de dosificación antes de aplanarse. Particularmente, las formas de dosificación preferidas pueden aplanarse (por ejemplo, con golpes de martillo) sin que se rompan hasta un espesor de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % del espesor de la forma de dosificación antes de aplanarse. Particularmente, las formas de dosificación preferidas de la invención tienen una resistencia a la rotura de al menos 350 Newtons, preferentemente de 500 Newtons, por ejemplo, de 400-495 Newtons, tal como se ha probado según el procedimiento expuesto en los ejemplos en el presente documento.
- 30
- 35 Las formas de dosificación de la presente invención comprende particulados como una fase discontinua. Tal como se usa en el presente documento, el término «particulado» se usa para referirse a una masa discreta de material que es sólido, por ejemplo, a 20 °C o a temperatura ambiente o temperatura ambiental. Preferentemente, un particulado es sólido a 20 °C.
- 40 En la solicitud internacional de los mismos autores con n.º PCT/GB2010/050948 del 7 de junio de 2010 titulada "Dosage Form", se describen las formas de dosificación, que comprenden particulados extruidos en fundido que comprenden el fármaco, que se preparan mediante el estirado y el corte de un material extruido en fundido. También se describe en la solicitud que el cabezal de extrusión típicamente está diseñado para producir múltiples hebras de diámetro fijo, que el número, forma y diámetro de los orificios pueden cambiarse para ajustarse a una especificación predeterminada y que típicamente el diámetro del material extruido es de 1,0-1,2 mm, es decir, el mismo que el del material extruido convencional. El experto en la materia apreciará que, con el fin de obtener un material extruido de 1,0-1,2 mm de diámetro, típicamente se usará un cabezal de extrusión con orificios de agujero de 1,0 mm de diámetro.
- 45
- 50 Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención se preparan a partir de un material extruido en fundido que comprende un fármaco que se prepara mediante la extrusión en fundido de una composición que comprende el fármaco a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro y que tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm . Por lo tanto, los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención se preparan mediante la extrusión en fundido de una composición que comprende un fármaco a través de los orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,9 mm, por ejemplo, 0,1 mm, 0,2 mm, 55 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm, 0,7 mm, 0,8 mm o 0,9 mm, de diámetro para formar un material extruido en fundido que tiene un diámetro promedio, respectivamente, de menos de aproximadamente 1000 μm , por ejemplo, de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 900 μm , por ejemplo, de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 500 μm ,

aproximadamente 600 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm o aproximadamente 900 μm , y el corte del material extruido en fundido para formar los particulados que tienen un diámetro promedio, respectivamente, de menos de aproximadamente 1000 μm , por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 μm , por ejemplo, de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm o aproximadamente 900 μm .

Los particulados para su uso en las formas de dosificación de la presente invención se preparan sin la necesidad de estirar el material extruido antes de cortarlo para formar los particulados.

Los particulados presentes como la fase discontinua de las formas de dosificación de la presente invención son, por lo tanto, diferentes de los multiparticulados convencionales que, generalmente, tienen dimensiones de aproximadamente 1 mm (longitud) x 1 mm (diámetro), ya que se forman a partir del material extruido en fundido preparado mediante la extrusión en fundido de una composición que comprende el fármaco a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro, para dar como resultado particulados que tienen un diámetro significativamente más pequeño que los multiparticulados convencionales. Como tales, pueden estar vinculados a o considerarse como fibras. Ventajosamente, esto potencia la resistencia a la trituración y permite que los particulados se incorporen en una matriz. Preferentemente, los particulados presentes como la fase discontinua de las formas de dosificación tampoco están afectados por las fuerzas de compresión.

Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación de la presente invención son microparticulados. Tal como se usa en el presente documento, el término «microparticulados» se usa para referirse a particulados que tienen una longitud promedio y un diámetro promedio de 1000 μm o menos. La «longitud» de particulados es la dimensión de los particulados que es paralela a la dirección de extrusión. El «diámetro» de particulados es la dimensión más grande que es perpendicular a la dirección de extrusión.

Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación de la presente invención son generalmente de forma cilíndrica. El diámetro de dichos particulados es, por lo tanto, el diámetro de su sección transversal circular.

Los particulados preferidos, por ejemplo, los microparticulados, se fabrican mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro de 0,9 mm o menos y tienen un diámetro promedio de aproximadamente 900 μm o menos. Los particulados más preferidos se fabrican mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro de 0,8 mm o menos y tienen un diámetro promedio de aproximadamente 800 μm o menos. Los particulados aún más preferidos se fabrican mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro de 0,7 mm o menos y tienen un diámetro promedio de aproximadamente 700 μm o menos. Los particulados especialmente preferidos se fabrican mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro de 0,6 mm o menos, particularmente de 0,5 mm o menos, aún más particularmente de 0,4 mm o menos, por ejemplo, de 0,3 mm o menos, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, de aproximadamente 600 μm o menos, particularmente de aproximadamente 500 μm o menos, aún más particularmente de aproximadamente 400 μm o menos, por ejemplo, de aproximadamente 300 μm o menos, de aproximadamente 200 μm o menos, o de aproximadamente 100 μm o menos. Los particulados particularmente preferidos se fabrican, por lo tanto, mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,9 mm, más preferentemente de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,8 mm, aún más preferentemente de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,7 mm, todavía más preferentemente de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,6 mm, por ejemplo, de aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 0,5 mm, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 900 μm , más preferentemente de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 700 μm , todavía más preferentemente de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 600 μm , por ejemplo, de aproximadamente 400 μm a aproximadamente 500 μm . Los particulados preferidos adicionales se fabrican mediante la extrusión de una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro en el intervalo de entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 0,4 mm, de entre aproximadamente 0,4 mm y aproximadamente 0,5 mm, o de entre aproximadamente 0,5 mm y 0,6 mm, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm , de entre aproximadamente 400 μm y 500 μm , o de entre aproximadamente 500 μm y 600 μm . El diámetro más pequeño de los particulados, por ejemplo, los microparticulados, de la presente invención en comparación con los microparticulados convencionales se logra mediante la extrusión de la composición que contiene un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido

acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión con un diámetro de menos que el diámetro de 1,0 mm más típicamente usado de los orificios del cabezal del troquel de extrusión sin estirar el material extruido en fundido resultante antes de cortarlo para formar los particulados.

- 5 Típicamente, la presión dentro de la extrusora en fundido será mayor que la presión externa fuera de la extrusora, y dependerá de la naturaleza de la composición que se extruye, por ejemplo, los ingredientes particulares de la composición y las cantidades relativas de aquellos ingredientes, y la magnitud de cualquiera de dichos diferenciales de presión, ya que el material extruido en fundido que sale de la extrusora puede expandirse, por ejemplo, hasta el 40 % del diámetro de la extrusora mientras que aún está dentro de los límites del cabezal del troquel de extrusión.
- 10 Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación de la invención se fabricarán a partir del material extruido en fundido que, tras salir de la extrusora, se expande hasta no más del 30 %, preferentemente hasta no más del 20 %, más preferentemente hasta no más del 15 %, incluso más preferentemente hasta no más del 10 %, e incluso más preferentemente aún hasta no más del 5 %, del diámetro del material extruido mientras aún está dentro de los límites del cabezal del troquel de extrusión. Los particulados particularmente preferidos presentes en las
- 15 formas de dosificación de la invención se fabricarán a partir del material extruido en fundido que, tras salir de la extrusora, no muestra sustancialmente expansión alguna o no se expande apenas.

El diámetro promedio mínimo de los particulados, por ejemplo, los microparticulados, se determina, por lo tanto, mediante el diámetro de los orificios del cabezal del troquel de extrusión y el grado al que puede expandirse el material de extrusión en fundido tras salir de la extrusora. El diámetro promedio mínimo de los particulados podría,

20 por lo tanto, ser de, por ejemplo, aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm , dependiendo del diámetro de los orificios del cabezal del troquel de extrusión, la diferencia de presión dentro y fuera de la extrusora y la composición del material extruido en fundido.

Los particulados preferidos que están presentes en las formas de dosificación de la presente invención tienen una

25 longitud promedio de menos de aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud promedio de menos de aproximadamente 900 μm , aún más preferentemente una longitud promedio de menos de aproximadamente 800 μm , por ejemplo, una longitud de menos de aproximadamente 700 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm . Los particulados especialmente preferidos tienen una longitud promedio de menos de 700 μm , particularmente

30 de menos de 650 μm , aún más particularmente de menos de 550 μm , por ejemplo, de menos de 450 μm . Los particulados particularmente preferidos, por lo tanto, tienen una longitud promedio en el intervalo de 200-1000 μm , más preferentemente de 400-800 μm , aún más preferentemente de 450-700 μm , todavía más preferentemente de 500-650 μm , por ejemplo, de aproximadamente 500-600 μm . La longitud promedio mínima de los microparticulados está determinada por la etapa de corte y puede ser de, por ejemplo, 900 μm , 800 μm , 700 μm , 600 μm , 500 μm , 400

35 μm , 300 μm , 200 μm o 100 μm .

La longitud de los particulados del material extruido en fundido cortado es preferentemente constante a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se logran las longitudes del particulado promedias mencionadas anteriormente del $\pm 20\%$, y más preferentemente del $\pm 10\%$, por ejemplo, del $\pm 5\%$.

40 Cuando se prepara un material extruido en fundido usando una extrusora con orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro, puede ser necesario o deseable usar una extrusora en fundido equipada con una bomba de engranaje (como la disponible a través de Leistritz) con el fin de asegurar una tasa de flujo constante de una composición que se extruye en fundido. Esto, a su vez, ayudará en la producción de particulados que tienen una longitud y diámetro constantes.

45 El tamaño de particulados puede estar determinado por cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, dispersión láser de luz, análisis de tamiz, microscopía de luz o análisis de imágenes.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención son resistentes a la trituración. Por lo tanto, preferentemente, los particulados pueden aplanarse (por ejemplo, con golpes de martillo) sin que se rompan hasta un espesor de menos de aproximadamente el 60 %, preferentemente hasta un espesor de menos de

50 aproximadamente el 50 %, aún más preferentemente hasta un espesor de menos de aproximadamente el 40 %, del espesor del particulado antes de aplanarse. Los particulados particularmente preferidos pueden aplanarse (por ejemplo, con golpes de martillo) sin que se rompan hasta un espesor de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % del espesor del particulado antes de aplanarse. Algunos particulados para su uso en la invención pueden tener una resistencia a la rotura de al menos 350 Newtons, preferentemente de 500

55 Newtons, por ejemplo, de 400-495 Newtons, tal como se ha probado según el procedimiento expuesto en los ejemplos en el presente documento.

Los particulados presentes en la forma de dosificación de la presente invención comprenden un fármaco susceptible de crear adicción. El fármaco susceptible de crear adicción es un agonista opiode.

En las formas de dosificación preferidas de la presente invención, el agonista opioide se selecciona entre el grupo que consiste en oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Aún más preferentemente, el agonista opioide se selecciona entre el grupo que consiste en oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En algunas realizaciones de la presente invención, el agonista opioide preferido es oxicodona. En otras realizaciones preferidas, el agonista opioide preferido es hidromorfona. El experto determinará fácilmente cuáles son las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de amina orgánicas, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; sales de ácidos inorgánicas tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicas tal como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato y tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de aminoácido tales como arginato, asparginato y glutamato. Las sales de ácidos inorgánicas son generalmente preferidas.

El clorhidrato de oxicodona y el clorhidrato de hidromorfona son agonistas opioides preferidos.

El agonista opioide que está incluido en la preparación de las formas de dosificación de la presente invención preferentemente tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 500 micrómetros, aún más preferentemente de menos de 300 micrómetros, todavía más preferentemente de menos de 200 o 100 micrómetros. No hay límite inferior en el tamaño de partícula promedio y este puede ser de, por ejemplo, 50 micrómetros o menos, por ejemplo, 40 micrómetros o menos, 30 micrómetros o menos, 20 micrómetros o menos o incluso 10 micrómetros o menos. El tamaño de partícula de fármacos puede estar determinado por cualquier técnica convencional en la materia, por ejemplo, dispersión láser de luz, análisis de tamiz, microscopía de luz o análisis de imágenes. Generalmente hablando, es preferible que la dimensión más grande de la partícula de fármaco sea menos que el tamaño de los particulados (por ejemplo, menos que la dimensión más pequeña de los particulados). También se cree que es generalmente ventajoso utilizar partículas de fármaco y excipientes no fusionantes y/o no suavizantes y/o no disolventes que tienen un tamaño de partícula que es al menos la mitad del diámetro del material extruido en fundido. Esto sirve para asegurar que las partículas de fármaco y/o excipiente formen una fase discontinua en una matriz discontinua y pasen libremente a través de los canales del cabezal del troquel de extrusión cuando la composición que contiene el fármaco se extruya en fundido. Cuando esto se logra, la composición puede extruirse sin causar ningún bloqueo en los canales del cabezal del troquel de extrusión.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención preferentemente comprenden del 3 al 50 % en peso de fármaco, más preferentemente del 5 al 40 % en peso de fármaco, aún más preferentemente del 7,5 al 35 % en peso de fármaco, por ejemplo, del 10 al 20 % en peso de fármaco, en los que el % en peso está basado en el peso total de un particulado.

Las formas de dosificación de la presente invención también pueden comprender uno o más principios activos adicionales. El principio activo adicional puede ser un fármaco susceptible de crear adicción u otro producto farmacéutico. Los principios activos adicionales pueden estar presentes dentro de los particulados descritos anteriormente («intragranulares») o dentro de la matriz («extragranulares»). Cuando un principio activo adicional está presente intragranularmente, puede estar presente ya sea en combinación con uno o más principios activos dentro de los mismos particulados o en una población discreta de particulados solos y separados de cualquier otro principio activo presente en la forma de dosificación.

Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación son aquellos que tienen una resistencia a la tracción adecuada determinada por un procedimiento de prueba actualmente aceptado en la técnica. Los particulados preferidos adicionales son aquellos que tienen un módulo de Young determinado por un procedimiento de prueba de la técnica. Los particulados aún preferidos adicionales son aquellos que tienen un alargamiento a la rotura aceptable.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención comprenden un polímero que confiere resistencia a la trituración, particular y preferentemente un polímero gomoso o un polímero con propiedades plásticas. La presencia de este polímero significa que si una forma de dosificación es triturada por un adicto, el fármaco no se libera de los particulados. Además, debido al tamaño suficientemente pequeño de los particulados presentes en la matriz, estos no pueden separarse de la matriz triturada por el adicto. Los polímeros preferidos que confieren resistencia a la trituración incluyen Eudragit® NE o polímero NM, o un polímero con propiedades plásticas, tal como un Eudragit® RS o polímero RL.

En las formas de dosificación de la invención, el polímero que confiere resistencia a la tracción, por ejemplo, el polímero gomoso, es un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos. Además de aumentar la resistencia a la trituración, estos polímeros también facilitan la extrusión en fundido, así como ayudan a controlar la tasa de liberación del fármaco de los particulados.

Los ejemplos representativos de polímeros acrílicos y metacrílicos incluyen copolímeros de ácido acrílico y de ácido

metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de aminoalquil metacrilato, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de glicidil metacrilato.

- 5 Los alquil ésteres preferidos son metil y etil ésteres. Particular y preferentemente, el copolímero es de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

El copolímero que confiere resistencia a la tracción, por ejemplo, el polímero gomoso, puede ser neutro (es decir, no porta carga alguna) o puede estar cargado. En los polímeros neutros, las cadenas laterales (por ejemplo, el grupo alquilo de cadenas laterales de alquil éster) están típicamente no funcionalizadas. En los polímeros cargados, la
10 cadena lateral (por ejemplo, el grupo alquilo de cadenas laterales de alquil éster) está típicamente funcionalizada con, por ejemplo, un grupo de amonio cuaternario tal como trimetilamonio. Los grupos trimetilamonio están preferentemente presentes como sales y tienden a hacer que los polímeros sean permeables al agua. Preferentemente, el copolímero que confiere resistencia a la trituration es neutro (es decir, no cargado).

15 Particular y preferentemente, el polímero que confiere resistencia a la trituration, por ejemplo, un polímero gomoso tal como un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 50.000 a 200.000, más preferentemente de 60.000 a 150.000, por ejemplo, de 70.000 a 100.000. El peso molecular promedio es un peso molecular promedio numérico.

Los polímeros acrílicos y metacrílicos para su uso en los particulados presentes en las formas de dosificación están disponibles comercialmente, por ejemplo, a través de Evonik. Los ejemplos representativos de polímeros adecuados que incluyen aquellos vendidos con el nombre comercial Eudragit, especialmente Eudragit® RL 100, Eudragit® RL
20 PO, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D. El Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D y Eudragit® NM 30 D, que son copolímeros neutros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 150.000, son especialmente preferidos.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención comprenden preferentemente del
25 10 al 50 % en peso, más preferentemente del 20 al 40 % en peso, aún más preferentemente del 25 al 35 % en peso de polímero que confiere resistencia a la trituration, por ejemplo, un polímero gomoso que es un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y de alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos, basado en el peso total de un particulado.

El fármaco puede ser soluble en el polímero que confiere resistencia a la trituration, por ejemplo, un polímero gomoso que es un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y de alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos. Preferentemente, sin embargo, el fármaco no es soluble en el mismo.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención preferentemente comprenden un agente controlador o modificador de tasa. Tal como se usa en el presente documento, el término agente controlador o modificador de tasa se usa para referirse a un constituyente de los particulados que se incluye con el fin de tener
35 impacto sobre la tasa de liberación de fármaco de los particulados. Los agentes controladores y modificadores de tasa preferidos para su uso en los particulados son aquellos que proporcionan liberación controlada, especialmente sostenida.

Los agentes controladores o modificadores de tasa preferidos para su uso en la presente invención son materiales hidrofóbicos, especialmente polímeros hidrofóbicos. Los agentes controladores o modificadores de tasa preferidos
40 adicionales son materiales no solubles en agua, especialmente polímeros no solubles en agua.

El agente controlador o modificador de tasa puede ser, pero no tiene por qué ser necesariamente, un polímero que confiere resistencia a la trituration.

Los agentes controladores o modificadores de tasa particularmente preferidos para su uso en los particulados son alquicelulosas. Estas incluyen alquicelulosas naturales y sintéticas. Los derivados tanto solubles en agua como no
45 solubles en agua también son adecuados. Los ejemplos representativos de alquicelulosas e hidroxil alquil celulosas incluyen metilcelulosa soluble en agua, hidroxil propil celulosa e hidroxilpropil metilcelulosa. Un ejemplo de alquicelulosa no soluble en agua es la etilcelulosa. Una alquicelulosa particularmente preferida para su uso como el agente controlador o modificador de tasa en los particulados presentes en las formas de dosificación de la invención es la etilcelulosa.

Las alquil celulosas adecuadas para su uso en los particulados están disponibles comercialmente. Los ejemplos de alquicelulosas disponibles comercialmente que pueden estar presentes incluyen etil celulosa N10 y N45, así como la dispersión acuosa, Surelease E-7-1940. La etil celulosa N10 y N45 son particularmente preferidas. Estas están disponibles a través de numerosos proveedores. La alquil celulosa puede estar en forma de gránulos, polvo o polvo fino. Todas las formas están disponibles comercialmente.

55 Otros agentes controladores o modificadores de tasa que pueden ser adecuados para su empleo en los particulados de las formas de dosificación de la presente invención incluyen agentes con efecto de mecha hidrofílicos no

solubles, tal como la celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona y glicolato de almidón sódico; los agentes gelificantes que hidratan para formar geles para controlar el movimiento de agua, tal como la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) de categoría de alto peso molecular (alta viscosidad), hipromelosa (viscosidad de 5,2 mPas) (por ejemplo, Methocel E5), óxido de polietileno, pectina, goma algarroba y goma de xantano; polietilenglicoles de alto peso molecular, tales como PEG 6000; y copolímeros de metacrilato de amonio permeable al agua (también denominado como metacrilato de amonio), tales como Eudragit® RL PO.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención preferentemente comprenden del 20 al 50 % en peso de agente controlador o modificador de tasa, más preferentemente del 25 al 45 % en peso de agente controlador o modificador de tasa, aún más preferentemente del 30 al 40 % en peso de agente controlador o modificador de tasa basado en el peso total de un particulado.

Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación de la invención también pueden comprender un lubricante. Los lubricantes son adyuvantes del procesamiento que reducen la fricción entre la mezcla de polímero y, por ejemplo, las superficies internas de la extrusora. Los ejemplos representativos de lubricantes incluyen ácido esteárico, behenato de glicerilo (por ejemplo, en forma de dibehenato de glicerilo), estereato de magnesio, monoesterato de glicerol, estereato de calcio, talco y dióxido de silicona (sílice fusionado). La presencia del lubricante en la mezcla de extrusión mejora la mezcla, el amasado y el transporte, y las fuerzas de adhesión reducidas. La extrusión lubricada suave de temperaturas bajas a moderadas mejora la reproducibilidad entre lotes y reduce la tensión en el producto y el equipamiento de fabricación. El dibehenato de glicerilo es un lubricante preferido para su uso en los particulados.

La cantidad de lubricante presente en los particulados está preferentemente en el intervalo del 1 al 25 % en peso, más preferentemente del 2 al 15 % en peso, aún más preferentemente del 3 al 10 % en peso basado en el peso total de un particulado.

Los particulados preferidos presentes en las formas de dosificación de la invención también comprenden un plastificante. Los plastificantes facilitan la extrusión, así como reducen la cohesión proporcionando lubricación interna de cualquier polímero presente en los mismos. Los ejemplos representativos de plastificante incluyen sólidos no solubles en agua (por ejemplo, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo y alcohol de cetosteárico), sólidos solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, sacarosa, polietilenglicol), y líquidos (por ejemplo, sebacato de dibutilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, triacetina, dibutilftalato, dietilftalato, propilenglicol y polisorbato 80). Un plastificante sólido preferido es el alcohol de estearilo. Los plastificantes líquidos también son preferidos. El citrato de trietilo es un plastificante líquido preferido.

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

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

Las formas de dosificación de la presente invención también pueden comprender un antagonista opioide. Cualquier antagonista opioide convencional puede estar presente, por ejemplo, la naltrexona o naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. La naloxona, incluyendo sus sales, es particularmente preferida. El antagonista opioide puede estar presente dentro de los particulados o dentro de la matriz. Como alternativa, el antagonista opioide puede proporcionarse en particulados separados a los fármacos descritos anteriormente. La composición preferida de dichos particulados es la misma que la descrita para los particulados que contienen el fármaco.

Las formas de dosificación particularmente preferidas de la presente invención comprenden naloxona, especialmente clorhidrato de naloxona, y los particulados que comprenden un agonista opioide seleccionado entre oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e hidromorfona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas opioides particularmente preferidos son el clorhidrato de oxicodona y el clorhidrato de hidromorfona.

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

Cuando el antagonista opioide está presente en las formas de dosificación de la invención, la cantidad total de agonista opioide y antagonista opioide presente en los particulados está preferentemente en el intervalo del 5 al 40 % en peso, más preferentemente del 10 al 30 % en peso, aún más preferentemente del 20 al 25 % en peso, basado en el peso total de un particulado. Cuando el agonista opioide es hidromorfona o una sal de la misma (por ejemplo, sal de HCl) y un antagonista está presente (por ejemplo, HCl de naloxona) la cantidad de hidromorfona o sal de la misma presente en la forma de dosificación es preferentemente de 2-80 mg o 5-80 mg, por ejemplo, de 5,

10, 20, 40 o 80 mg, aún más preferentemente la cantidad de hidromorfona o sal de la misma es de 2-32 mg, por ejemplo, de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 o 32 mg. Cuando el agonista opioide es oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, sal de HCl) y un antagonista está presente (por ejemplo, HCl de naloxona) la cantidad de oxycodona o sal de la misma presente en la forma de dosificación es preferentemente de 2-32 mg o 5-80 mg, por ejemplo, de 2, 4, 8, 16 o 32 mg, aún más preferentemente la cantidad de oxycodona o sal de la misma es de 5-80 mg, por ejemplo, de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o 80 mg.

Las cantidades porcentuales adecuadas para cada uno de los constituyentes preferidos descritos anteriormente de los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención se dan en la siguiente tabla, basadas en el peso total de un particulado. La tabla pretende desvelar cualquiera de los intervalos indicados en combinación con cualquiera de los otros intervalos preferidos.

	% de intervalo típico	% de intervalo preferido	% de intervalo más preferido
Agonista opioide	3 a 50	5 a 40	7,5 a 35
Polímero gomoso	10 a 50	20 a 40	25 a 35
Agente controlador o modificador de tasa	20 a 50	25 a 45	30 a 40
Lubricante	0 a 25	2 a 15	3 a 10
Plastificante	1 a 30	5 a 20	10 a 15

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención pueden contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes, emolientes y otros agentes modificadores de la liberación. El experto será fácilmente capaz de determinar los excipientes adicionales adecuados así como las cantidades de cada uno de estos excipientes. Los ejemplos específicos de portadores y excipientes que pueden usarse para formular las formas de dosificación de la invención se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

La lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles similar a calciohidrogenofosfato, dicalcio- o tricalciofosfato pueden usarse como cargas. La povidona puede usarse como un adyuvante de granulación. El sílice, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio pueden usarse preferentemente como agentes de flujo.

Los particulados particularmente preferidos presentes en las formas de dosificación de la presente invención comprende oxycodona o hidromorfona, preferentemente como sus sales de clorhidrato, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, preferentemente Eudragit® NE 30 D o NE 40 D, etil celulosa como agente controlador o modificador de tasa, alcohol de estearilo y/o citrato de trietilo como plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricante, y opcionalmente antagonista opioide. Si un antagonista opioide está presente, este es preferentemente naloxona, especialmente en la forma de su sal de clorhidrato.

Los particulados presentes en las formas de dosificación de la presente invención se preparan preferentemente mediante la mezcla de los constituyentes, la extrusión en fundido de la mezcla a través de los orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro para formar un material extruido en fundido que tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 µm y después el corte del material extruido en fundido, por ejemplo, a un diámetro y longitud predeterminadas, para formar particulados que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 µm, sin estirar el material extruido en fundido antes del corte. La mezcla puede lograrse mediante cualquier medio convencional, por ejemplo, mezcla y/o granulación, que logra homogeneidad. En un procedimiento preferido, la mezcla de los constituyentes se logra mediante granulación. El granulado se seca preferentemente. El granulado después puede extruirse en fundido y cortarse. Por ejemplo, el fármaco puede granularse junto con los otros constituyentes para producir los gránulos que contienen el fármaco, los gránulos después se secan, y los gránulos secados se extruyen y se cortan. Como alternativa, el fármaco de menos constituyentes puede granularse para producir gránulos de placebo, los gránulos secados antes se mezclan después en seco con el fármaco, y la mezcla seca resultante se extruye y se corta. Este último es un procedimiento preferido para producir particulados que contienen principios activos sensibles al agua, por ejemplo, la hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como fármaco.

En un procedimiento particularmente preferido, se mezcla un plastificante líquido con un polímero controlador o modificador de tasa (por ejemplo, etilcelulosa) en una cantidad del 5-25 % en peso (basado en el peso del polímero de liberación de tasa) y se deja en reposo durante, por ejemplo, 5 a 12 horas. Esto permite que el plastificante penetre profundamente en la estructura del polímero disminuyendo su temperatura de transición vítrea (Tg) y, en

última instancia, aumentando la resistencia a la trituration del polímero controlador o modificador de tasa. El polímero controlador o modificador de tasa plastificado se mezcla después, por ejemplo, se granula, con los otros constituyentes, por ejemplo, el agonista opioide, confiriendo el polímero resistencia a la trituration (por ejemplo, polímero gomoso y/o polímero con propiedades plásticas), al lubricante y plastificante. La mezcla puede llevarse a cabo usando cualquier mezclador convencional.

La extrusión puede llevarse a cabo usando cualquier equipamiento de extrusión convencional, por ejemplo, una extrusora en fundido, pero preferentemente se usa una extrusora de doble husillo, que puede tener husillos de corrotación o contrarrotación. Típicamente, la mezcla (por ejemplo, como un polvo o gránulos secos) está alimentada por un alimentador en el primer segmento del cilindro, normalmente a temperatura relativamente baja (por ejemplo, 10-20 °C), para asegurar el flujo constante a los segmentos del cilindro de mayor temperatura. El alimentador proporciona una corriente uniforme de la mezcla a la extrusora. La constancia es deseable ya que las tasas de alimentación irregulares y variables pueden producir particulados con diversas propiedades físicas, tales como la densidad y porosidad.

La extrusora preferida está diseñada con dobles husillos, preferentemente, husillos de contrarrotación, para la tarea de transporte, mezcla, compresión, calentamiento y suavizado de la mezcla. Dependiendo de la elección de los componentes de la mezcla y de las condiciones de extrusión, puede ser que la mezcla se fusione y se suavice. Los husillos que realizan una parte significativa de este procedimiento de extrusión están contruidos de diferentes elementos más pequeños elegidos entre una diversidad de elementos de husillo y elementos de amasado. El tiempo de mezcla y de amasado puede alterarse significativamente mediante el cambio del tipo, longitud y configuración de los elementos de husillo y posiblemente los elementos amasadores. Los tiempos de residencia cortos y las fuerzas de cizalla de moderadas a bajas contribuyen a un procesamiento seguro y un producto estable incluso con fármacos sensibles al calor. Los ejemplos de extrusoras adecuadas incluyen aquellas fabricadas por Leistritz, Brabender, Randcastle, y Kurimoto Co. Ltd.

Las velocidades de rotación del cilindro pueden desempeñar una parte en la calidad de los particulados producidos. Las velocidades de rotación altas sin compensación adecuada de la tasa de alimentación de la mezcla pueden producir particulados de alta porosidad con una tasa de liberación de fármaco variable. Por otro lado, una rotación de husillo lenta induciría tiempos de residencia innecesariamente largos. Un cilindro vacío conectado a la extrusora es deseable para retirar el aire atrapado dentro de la mezcla suavizada y, por lo tanto, producir particulados densos y de baja porosidad.

Además de la velocidad de husillo, las otras propiedades influyentes principales son el par de torsión del husillo, la temperatura individual del cilindro, y la presión y temperatura del cabezal de extrusión. Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura de 100 °C o menos, por ejemplo, de 80-100 °C.

El cabezal de extrusión está típicamente diseñado para producir múltiples hebras de diámetro fijo. El número, forma y diámetro de los orificios pueden cambiarse para ajustarse a una especificación predeterminada. Típicamente, sin embargo, el diámetro de los orificios es de 0,1 mm a 0,9 mm, por ejemplo, de 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm, 0,7 mm o 0,8 mm. Una ventaja de una realización preferida de la presente invención es, por lo tanto, que el material extruido en fundido producido tiene un diámetro promedio más pequeño que el del material extruido convencional, por ejemplo, de 1,0-1,2 mm de diámetro, obtenido mediante extrusión en fundido a través de orificios del cabezal del troquel de dimensiones más típicas, por ejemplo, con un diámetro convencional de 1,0 mm, sin la necesidad de estirar el material extruido en fundido ya que sale de la extrusora. A su vez, el material extruido en fundido resultante con diámetro promedio más pequeño después puede cortarse para fabricar particulados más pequeños de lo normal, por ejemplo, microparticulados, que poseen mayor resistencia a manipulación debido a su tamaño pequeño, por ejemplo, haciéndolos difíciles de triturar, pero que aún son demasiado grandes para usarse mal a través de, por ejemplo, la vía de administración nasal.

La extrusión también es un procedimiento de producción bien establecidos en la tecnología farmacéutica y es bien conocido por el experto en la materia. El experto en la materia es muy consciente de que durante el procedimiento de extrusión, diversos parámetros, tales como la tasa de alimentación, la velocidad de husillo, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de la extrusora (si está disponible), el contenido de agua, etc. pueden variarse con el fin de producir productos de las características deseadas.

Los parámetros mencionados anteriormente dependerán del tipo específico de extrusora usado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las que los componentes de la formulación inventiva fusionada, puede ser entre 40 a 120 °C, preferentemente entre 50 a 100 °C, más preferentemente entre 50 a 90 °C, incluso más preferentemente entre 50 a 70 °C, particularmente si se usan extrusoras de doble husillo de contrarrotación. El experto en la materia es muy consciente de que no todas las zonas de calentamiento tienen que calentarse. Particularmente, detrás del calentador en el que se mezclan los componentes, puede ser necesario el enfriamiento a aproximadamente 25 °C. La velocidad de husillo puede variar entre 50 a 500 revoluciones por minuto (rpm), por ejemplo, entre 100 a 250 rpm, entre 100 a 200 rpm o aproximadamente 150 rpm, particularmente si se usan extrusoras de doble husillo de contrarrotación. La relación de longitud frente al diámetro del husillo de extrusoras que pueden usarse para la producción de las formas de dosificación descritas en el presente documento es típicamente aproximadamente 40: 1.

Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que seleccionarse de tal manera que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La tasa de alimentación y la velocidad de husillo se seleccionarán de tal manera que los compuestos farmacéuticamente activos se liberen de las preparaciones producidas mediante extrusión de manera sostenida, independiente e invariante. Si, por ejemplo, se aumenta la tasa de alimentación, la velocidad de husillo puede que tenga que aumentarse correspondientemente para asegurar el mismo retraso.

El experto en la materia sabe que todos los parámetros mencionados anteriormente dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusora, geometría del husillo, número de componentes, etc.) y puede que tengan que adaptarse de manera que el material extruido producido tenga las propiedades deseadas.

El diámetro promedio del material extruido en fundido es de menos de aproximadamente 1000 μm , preferentemente de menos de aproximadamente 800 μm , más preferentemente de menos de aproximadamente 650 μm , por ejemplo, de menos de 600 o 500 μm , y aún más preferentemente, de menos de aproximadamente 450 μm , por ejemplo, de menos de aproximadamente 400 μm , de menos de aproximadamente 300 μm , de menos de aproximadamente 200 μm , de menos de aproximadamente 100 μm o entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm . El diámetro promedio mínimo de los particulados está determinado en gran medida por el diámetro de los orificios del cabezal del troquel de extrusión y el grado al que puede expandirse el material extruido en fundido al salir de la extrusora, y puede ser de, por ejemplo, aproximadamente 500 μm , 400 μm , 300 μm , 200 μm o 100 μm . De nuevo, esto depende de la composición precisa del material extruido, así como del tamaño de cualquier partícula no fundida y/o no suavizada y/o no disuelta de fármaco u otro ingrediente, por ejemplo, el excipiente, contenido en la composición. El diámetro promedio del material extruido en fundido está, por lo tanto, preferentemente en el intervalo de 100-1000 μm , más preferentemente de 200-800 μm , aún más particularmente de 350-700 μm , todavía más particularmente de 400-650 μm , por ejemplo, de aproximadamente 500-600 μm . En otras realizaciones preferidas, el diámetro promedio del material extruido en fundido está en el intervalo de 300-600 μm , por ejemplo, de 400-500 μm .

El diámetro del material extruido en fundido es constante a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se logran preferentemente los diámetros de partícula promedios mencionados anteriormente del $\pm 20\%$, y más preferentemente del $\pm 10\%$, por ejemplo, del $\pm 5\%$.

La medición del diámetro de láser puede emplearse opcionalmente entre la cinta transportadora y el peletizador para monitorizar el diámetro del material extruido. La información proporcionada por el sistema de monitorización puede usarse para guiar el ajuste de la velocidad de la cinta transportadora y/o la velocidad del rodillo compresor. La medición del diámetro de láser también puede usarse para determinar el diámetro promedio del material extruido.

Para producir los particulados presentes en la forma de dosificación de la presente invención, el material extruido en fundido se corta. El corte puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica. Por ejemplo, el material extruido puede alimentarse en un peletizador mediante rodillos compresores. Después, el peletizador corta el material extruido alimentado, por ejemplo, usando una cortadora de cuchillo rotatoria, hasta una longitud predeterminada, por ejemplo, hasta una longitud promedia de menos de aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud promedia de menos de aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente una longitud promedia de menos de aproximadamente 650 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 600 μm o 500 μm . En otras realizaciones preferidas, el material extruido alimentado se corta hasta una longitud promedia de entre aproximadamente 300 y 600 μm , por ejemplo, aproximadamente 400 μm , 450 μm o 500 μm . La tasa de alimentación, por ejemplo, la velocidad de la cinta transportadora, del material extruido en fundido y la velocidad de la cortadora del peletizador determinan en gran medida la longitud de los particulados. La longitud promedia mínima de los particulados puede ser de, por ejemplo, 400 μm a 200 μm (por ejemplo, 200 μm). La longitud promedia de los particulados está, por lo tanto, preferentemente en el intervalo de 200-1000 μm , por ejemplo, aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm o aproximadamente 500 μm , más preferentemente 400-800 μm , por ejemplo, aproximadamente 400-500 μm , aún más particularmente 450-700 μm , por ejemplo, aproximadamente 450-600 μm , todavía más particularmente 500-650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500-600 μm .

En un procedimiento de corte preferido, una cortadora corta el material extruido en fundido ya que sale a presión y aún suavizado de los orificios de la placa del troquel. La cortadora es adecuadamente una cortadora rotatoria, por ejemplo, un micropelletizador, con una o más cuchillas que barren sobre la superficie del cabezal del troquel para hacer pasar los orificios y cortar el material extruido en fundido ya que sale a un tamaño predeterminado. A medida que las partículas de material extruido en fundido cortadas se expanden y enfrían, tienden a formar superficies redondas. Mediante el ajuste adecuado de la presión de extrusión, la tasa de extrusión y la velocidad de la cuchilla de la cortadora, es posible disponer de los particulados esféricos y no esféricos que van a obtenerse. Como alternativa, este procedimiento puede operarse para producir varillas si se desea. Cuando se desea obtener particulados esféricos o casi esféricos, mediante el ajuste adecuado de la presión de extrusión, la tasa de extrusión y la velocidad de la cuchilla de la cortadora, pueden obtenerse particulados casi esféricos con una longitud/diámetro promedios de menos de aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud/diámetro promedios de menos de aproximadamente 900 μm , aún más preferentemente una longitud/diámetro promedios de menos de aproximadamente 800 μm , por ejemplo, una longitud/diámetro promedios de aproximadamente 700 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm ,

aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm . En realizaciones especialmente preferidas, el material extruido en fundido se corta usando este procedimiento para producir particulados con una longitud/diámetro promedios de menos de 700 μm , particularmente de menos de 650 μm , aún más particularmente de menos de 550 μm , por ejemplo, 450 μm o menos, 400 μm o menos, 300 μm o menos, 200 μm o menos, o 100 μm o menos. En otras realizaciones preferidas, el material extruido se corta para producir particulados con una longitud/diámetro promedios en el intervalo de aproximadamente 100-1000 μm , por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 200-900 μm , aproximadamente 300-800 μm , aproximadamente 400-700 o aproximadamente 500-650 μm . Una cortadora rotatoria con dos cuchillas diametralmente opuestas es preferida. Idealmente, los límites de la superficie interna y externa de los orificios del cabezal del troquel de extrusión están revestidos con un material antiadherente, por ejemplo, un politetrafluoroetileno (PTFE). En una realización, una corriente de aire se dirige a la superficie del cabezal del troquel, estando el aire a una temperatura reducida para enfriar el material extruido y acelerar la solidificación.

Los multiparticulados esféricos producidos mediante este procedimiento ofrecen una serie de ventajas posibles:

- Mejor reproducibilidad entre lotes.
- Es necesario un revestimiento más fácil y un peso de revestimiento inferior.
- Mejor carga de cápsulas y rendimiento más alto.
- Más estables a una temperatura elevada.
- Más resistencia a la manipulación.
- Procesamiento aguas abajo reducido.
- Reducir o eliminar algunos problemas que surgen durante el transporte y la peletización de las hebras tales como las hebras que se desgranar en pellas de diferente longitud y carga estática.

En las formas de dosificación de la presente invención, los particulados descritos anteriormente se incorporan en una matriz. Tal como se usa en el presente documento, el término «matriz» se usa para referirse a una fase continua presente en la forma de dosificación. La matriz de las formas de dosificación de la presente invención comprende uno o más agentes formantes de gel.

La matriz de las formas de dosificación comprende uno o más agentes formantes de gel. Los agentes formantes de gel preferidos son los polímeros. Los pesos moleculares promedios de los polímeros presentes en la matriz son promedios numéricos, a menos que se especifique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión «agente formante de gel» se usa para referirse a un compuesto que, tras el contacto con un disolvente (por ejemplo, agua), absorbe el disolvente y se dilata, formando de este modo una sustancia viscosa o semiviscosa. Este sustrato puede moderar la liberación de fármaco de los particulados incluidos tanto en medios acuosos como alcohólicos acuosos. Tras la completa hidratación, se produce típicamente una solución o dispersión viscosa espesa que reduce y/o minimiza significativamente la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de fármaco solubilizado, y que puede extraerse con una jeringa. El gel que se forma también puede reducir la cantidad total de fármaco extraíble con el disolvente mediante el atrapamiento del fármaco dentro de una estructura de gel. Por lo tanto, el agente formante de gel puede desempeñar un papel importante al conferir resistencia a la manipulación a las formas de dosificación de la presente invención.

Los agentes formantes de gel preferidos que pueden usarse en las formas de dosificación de la presente invención incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, típicamente polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles. Los polímeros preferidos para su uso como un agente formante de gel presentan un alto grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente adecuado. La alta viscosidad puede potenciar la formación de geles altamente viscosos cuando un adicto intenta triturar y disolver el contenido de una forma de dosificación en un vehículo acuoso y/o alcohólico acuoso e inyectarlo por vía intravenosa.

Los ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse como un agente formante de gel incluyen óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetil celulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos. Las características preferidas de cada uno de estos polímeros se describen a continuación.

Los agentes formantes de gel particularmente preferidos (por ejemplo, los polímeros) para su uso en las formas de dosificación de la presente invención son aquellos que son curables. Tal como se usa en el presente documento, el término curable se usa para referirse a agentes, típicamente polímeros, que pueden someterse a reticulación, por ejemplo, mediante calentamiento. La reticulación que se introduce durante el proceso de curación sirve para endurecer o reforzar el agente, por ejemplo, el polímero, y, por lo tanto, conferir resistencia a la trituración a la forma de dosificación. Dichas formas de dosificación son particularmente preferidas ya que comprenden dos mecanismos para proporcionar resistencia a la trituración, en concreto, por medio de la matriz curada así como los particulados.

Los ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse como agentes curables incluyen óxido de polietileno, alcohol polivinílico, carbómeros, ácidos poli(urónicos), siliconas y mezclas de los mismos. Un agente formante de gel y curable particularmente preferido es el óxido de polietileno. Otro agente curable preferido es la silicona.

Óxido de polietileno

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender un óxido de polietileno (PEO). El PEO presente en las formas de dosificación de la presente invención preferentemente es un homopolímero. Particular y preferentemente, el PEO es un homopolímero que tiene grupos oxietileno de repetición, es decir, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ en la que n puede ser de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 180.000.

- 5 Particular y preferentemente, el PEO tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1.000.000, por ejemplo, basado en las mediciones reológicas. Aún más preferentemente, el PEO tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2.000.000 a aproximadamente 7.000.000, por ejemplo, de aproximadamente 3.000.000 a aproximadamente 4.000.000.

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

- 20 Particular y preferentemente, el PEO presente en las formas de dosificación de la invención es un polímero que tiene un peso molecular promedio y una viscosidad, tal como se describen en la Tabla a continuación. Por ejemplo, un PEO preferido para su uso en las formas de dosificación de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 4.000.000 y una viscosidad de 1.650-5.500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C. Otro PEO preferido para su uso en las formas de dosificación de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 5.000.000 y una viscosidad de 5.500-7.500 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C. Otro PEO todavía preferido para su uso en las formas de dosificación de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 7.000.000 y una viscosidad de 7.500-10.000 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C.

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

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

El PEO que es adecuado para su uso en las formas de dosificación de la invención está disponible comercialmente a través de Dow. Por ejemplo, el Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301 NF o Polyox WSR 303NF pueden usarse en las formas de dosificación de la presente invención.

- 35 Alcohol polivinílico

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

- 40 El alcohol polivinílico usado en la matriz es preferentemente un polímero soluble en agua. El alcohol polivinílico preferido tiene la fórmula $-(C_2H_4O)_n-$ en la que n puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000. Los ejemplos representativos de polímeros de alcohol polivinílico disponibles comercialmente que pueden usarse en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención incluyen PVA, USP, disponibles a través de Spectrum Chemical Manufacturing Corporation.

Hidroxipropil metilcelulosa

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención puede comprender un polímero de hidroxipropil metilcelulosa. La viscosidad de la hidroxipropil metilcelulosa es preferentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 150.000 cps, más preferentemente de aproximadamente 3.000 a 120.000 cps, por ejemplo, 3.000-5.600 cps, 11.250-21.000 cps o 80.000-120.000 cps, como una solución acuosa al 2 % a 25 °C.

La hidroxipropil metilcelulosa presente en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención es preferentemente un polímero soluble en agua. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropil metilcelulosa disponibles comercialmente que pueden usarse en las formas de dosificación incluyen Methocel™ K4M, Methocel™ K15M y Methocel™ K100M disponibles a través de The Dow Chemical Company.

Carbómeros

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención puede comprender un carbómero. Los carbómeros tienen preferentemente un peso molecular que varía de 700.000 a aproximadamente 4.000.000.000. La viscosidad del carbómero está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 39.400 cps como una solución acuosa al 1 % a 25 °C a un pH neutro. Los ejemplos de carbómeros disponibles comercialmente que pueden estar presentes en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención incluyen Carbopol® 934P NF, Carbopol® 974P NF y Carbopol® 971 P NF, disponibles a través de Lubrizol.

Ácidos poliurónicos

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención puede comprender un ácido poliurónico, preferentemente un ácido poliurónico soluble en agua. Los ejemplos de sales solubles en agua de ácido poliurónico que pueden usarse en la matriz incluyen sales de metales alcalinos de ácido algínico y sales de metales alcalinos de ácido péctico. En las matrices preferidas, la sal soluble en agua de ácido poliurónico es una sal de ácido algínico que, en realidad, es una mezcla de dos ácidos poliurónicos, a saber, ácido manurónico y ácido gulurónico. Los ejemplos de sales de metales alcalinos de ácido algínico que pueden usarse en las matrices de las formas de dosificación de la presente invención incluyen alginato de sodio, alginato de potasio y alginato de amonio. Puede usarse una mezcla de los mismos o sales de ácido algínico de las mismas o diferentes viscosidades.

Siliconas

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

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención puede comprender opcionalmente un lubricante. Los lubricantes preferidos son aquellos que se han descrito anteriormente en relación con la composición de los particulados. La cantidad de lubricante presente en la matriz está preferentemente en el intervalo del 1-10 % en peso, preferentemente del 2-5 % en peso, basado en el peso total de la matriz.

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención puede contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes, emolientes, agentes reguladores de humedad y disgregantes. El experto será fácilmente capaz de determinar las cantidades adecuadas de cada uno de estos excipientes.

Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención comprenden el 15-80 % en peso, más preferentemente el 20-60 % en peso, aún más preferentemente el 30-55 % en peso, todavía más preferentemente el 35-45 % en peso de particulados, basado en el peso total de la forma de dosificación. Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención comprenden el 20-85 % en peso, más preferentemente el 30-70 % en peso, aún más preferentemente el 45-65 % en peso, todavía más preferentemente el 50-60 % en peso de matriz, basado en el peso total de la forma de dosificación. Una ventaja de las formas de dosificación de la presente invención es que los mismos particulados pueden mezclarse con el material de matriz en diferentes cantidades para producir, por lo tanto, formas de dosificación de diferentes resistencias. Además, debido a que las formas de dosificación de la invención tienen excelentes propiedades de resistencia a la manipulación, pueden prepararse formas de dosificación de alta resistencia que proporcionan liberación durante períodos de tiempo prolongados. Ventajosamente, dichas formas de dosificación puede que solo necesiten dosificarse una o dos veces al día.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento convencional. Preferentemente, sin embargo, las formas de dosificación se preparan mediante compresión. Por lo tanto, los particulados, tal como se han definido anteriormente en el presente documento, se mezclan preferentemente, por ejemplo, se mezclan y/o granulan (por ejemplo, se granulan en seco), con el material de matriz y la mezcla resultante (por ejemplo, la mezcla o granulado) se comprime después, preferentemente en moldes, para formar comprimidos. También se prevé que los particulados descritos en el presente documento puedan

incorporarse en una matriz usando otros procedimientos, tal como mediante granulación en fundido (por ejemplo, usando alcoholes grasos y/o ceras solubles en agua y/o ceras no solubles en agua) o granulación de alta cizalla, seguida por compresión.

Cuando la matriz de la forma de dosificación comprende un agente curable, por ejemplo, PEO, el procedimiento de preparación también incluye preferentemente una etapa de calentamiento de la forma de dosificación que comprende el material curable, por ejemplo, PEO, a una temperatura de al menos aproximadamente 60 °C, preferentemente de al menos aproximadamente 65 °C, más preferentemente de al menos aproximadamente 70 °C, por ejemplo, 50-100 °C. En los procedimientos particularmente preferidos, la forma de dosificación se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C, preferentemente de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 85 °C o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C. Este procedimiento de calentamiento o «curación» da al agente curable, por ejemplo, PEO, sus propiedades de resistencia a la trituration. La etapa de calentamiento o curación se lleva a cabo preferentemente durante un período de tiempo adecuado para lograr las propiedades de resistencia a la trituration deseadas. Esto puede ser, por ejemplo, al menos 1 minuto. En los procedimientos preferidos para fabricar las formas de dosificación de la presente invención, la curación se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 5 minutos, preferentemente al menos aproximadamente 15 minutos, más preferentemente al menos aproximadamente 30 minutos, aún más preferentemente al menos aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, al menos aproximadamente 90 minutos. En los procedimientos particularmente preferidos la curación se lleva a cabo durante un tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas, aún más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. La curación se lleva a cabo preferentemente después de la formación de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender opcionalmente un revestimiento, por ejemplo, un revestimiento cosmético. El revestimiento se aplica preferentemente después de la formación de la forma de dosificación. El revestimiento puede aplicarse antes de o después del procedimiento de curación. Los revestimientos preferidos son los revestimientos Opadry® disponibles a través de Colorcon. Otros revestimientos preferidos son los revestimientos Opaglos®, también disponibles comercialmente a través de Colorcon.

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

Las formas de dosificación preferidas de la presente invención liberan fármaco en un perfil de liberación controlada, por ejemplo, cuando se ingiere o expone a fluidos gástricos y después a fluidos intestinales. El perfil de liberación preciso puede alterarse mediante, por ejemplo, la variación la composición de los particulados, la composición de la matriz y/o las proporciones de particulado y matriz.

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

En las formas de dosificación preferidas adicionales de la invención, la cantidad de fármaco liberado de la forma de dosificación de liberación extendida en 1 hora cuando se mide en un Apparatus 1 (cesta) de USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C es menos del 20 %, preferentemente menos del 10 %, más preferentemente menos del 8 %, por ejemplo, menos del 5 % (basado en el peso total de

fármaco presente originalmente en la forma de dosificación). En otras palabras, las formas de dosificación de la invención no tienen preferentemente una tasa de liberación inicial alta. Más bien, las formas de dosificación de la invención proporcionan una liberación controlada en todo el perfil de liberación.

Las formas de dosificación preferidas adicionales de la invención proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se mide en un Apparatus 1 de USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C, de aproximadamente el 0-30 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, el 10-20 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación) liberado después de 1 hora y sobre el 80 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, el 85-99 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación) liberado después de 12 horas.

Otras formas de dosificación preferidas adicionales de la invención proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se mide en un Apparatus 1 de USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0 % a 37 °C, de aproximadamente el 0 al 30 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, el 10-20 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación) liberado después de 1 hora y sobre el 80 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, el 85-99 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación) liberado después de 24 horas. En el caso de estas formas de dosificación, preferentemente el 40-70 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, el 50-60 % en peso basado en el peso total de la forma de dosificación) se libera después de 12 horas.

Cuando el fármaco presente en la forma de dosificación es hidromorfona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de hidromorfona), la tasa de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide mediante el Paddle Method de USP (descrito en Farmacopea XXI (1985)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37 °C, está entre el 12,5 y 42,5 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 55 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 6 horas, la tasa de liberación *in vitro* que es independiente de pH entre 1,6 y 7,2 y de manera que el nivel en plasma máximo de hidromorfona obtenido *in vivo* se produce entre 2 y 4 horas después de la administración de la forma de dosificación.

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

Tal como ha usado en el párrafo anterior, «independiente de pH» significa que la diferencia, en cualquier momento dado, entre la cantidad de hidromorfona liberada a pH 1,6 y la cantidad liberada a cualquier otro pH hasta, e incluyendo, pH 7,2 (cuando se mide *in vitro* usando el Paddle Method de USP (descrito en Farmacopea XXI (1985)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso) es del 10 % (en peso) o menos de las cantidades liberadas siendo, en todos los casos, una media de al menos tres experimentos.

Tal como ha usado en el párrafo anterior, «el nivel en plasma máximo de hidromorfona obtenido *in vivo*» se refiere a la concentración media máxima de hidromorfona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios sanos, cuando los voluntarios se someten a un estudio farmacocinético de una sola dosis.

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

Cuando el fármaco presente en la forma de dosificación es oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona), la tasa de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide mediante el Paddle Method de USP (descrito en la Farmacopea XXII (1990)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37 °C, está entre el 12,5 y el 42,5 % (en peso) de oxycodona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 56 % (en peso) de oxycodona liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75 % (en peso) de oxycodona liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85 % (en peso) de oxycodona liberada después de 6 horas, siendo la tasa de liberación *in vitro* sustancialmente independiente de pH de tal manera que el nivel en plasma máximo de hidromorfona obtenido *in vivo* se produce entre 2 y 4,5 horas después de la administración de la forma de dosificación.

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

Tal como se ha usado en el párrafo anterior relacionado con la oxycodona, la expresión «sustancialmente independiente de pH» significa que la diferencia, en cualquier momento dado, entre la cantidad de oxycodona liberada a, por ejemplo, pH 1,6, y la cantidad liberada a cualquier otro pH, por ejemplo, pH 7,2 (cuando se mide *in vitro* usando el Paddle Method de USP (descrito en Farmacopea XXI (1990)) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso) es del 10 % (en peso) o menos, siendo las cantidades liberadas, en todos los casos, una media de al menos

tres experimentos.

Tal como se ha usado en el párrafo anterior relacionado con la oxycodona, «el nivel en plasma máximo de oxycodona obtenido *in vivo*» se refiere a la concentración media máxima de oxycodona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios sanos, cuando los voluntarios se someten a un estudio farmacocinético de una sola dosis.

- 5 Cuando la forma de dosificación comprende oxycodona y una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona), la forma de dosificación libera preferentemente del 1 al 40 % (en peso), preferentemente del 5 al 35 % (en peso), más preferentemente del 10 al 30 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 15 y el 25 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 15 minutos, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas de dosificación
10 preferidas liberan del 15 al 20 % (en peso), del 20 al 25 % (en peso), aproximadamente el 15 % (en peso), aproximadamente el 20 % (en peso) o aproximadamente el 25 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 15 minutos, tal como se ha determinado mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

- En otra realización, las formas de dosificación que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 25 al 65 % (en peso), preferentemente del 30 al 60 % (en peso), más preferentemente del 35 al 55 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 40 y el 50 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 1 hora, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan del 40 al 45 % (en peso), del 45 al 50 % (en peso), aproximadamente el 40 % (en peso), aproximadamente el 45 % (en peso) o aproximadamente el 50 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 1 hora, tal como se ha determinado
15 mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

- En otra realización, las formas de dosificación que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 40 al 80 % (en peso), preferentemente del 45 al 75 % (en peso), más preferentemente del 45 al 70 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 45 y el 50 % (en peso), del 50 al 55 % (en peso), del 55 al 60 % (en peso), del 60 al 65 % (en peso) o del 65 al 70 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 2 horas, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan aproximadamente el 45 % (en peso), aproximadamente el 50 % (en peso), aproximadamente el 55 % (en peso), aproximadamente el 60 % (en peso), aproximadamente el 65 % (en peso) o aproximadamente el 70 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 2 horas, tal como se ha determinado mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

- En otra realización, las formas de dosificación que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 70 al 100 % (en peso), preferentemente del 75 al 95 % (en peso), más preferentemente del 80 al 95 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 80 y el 90 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 4 horas, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan del 80 al 85 % (en peso), del 85 al 90 % (en peso), aproximadamente el 80 % (en peso), aproximadamente el 85 % (en peso) o aproximadamente el 90 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 4 horas, tal como se ha determinado
30 mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

- En otra realización, las formas de dosificación que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 70 al 100 % (en peso), preferentemente del 75 al 100 % (en peso), más preferentemente del 80 al 95 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 80 y el 85 % (en peso), entre el 85 al 90 % (en peso) o entre el 90 al 95 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 7 horas, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan aproximadamente el 80 % (en peso), aproximadamente el 85 % (en peso), aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 7 horas, tal como se ha determinado mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

- En otra realización, las formas de dosificación que comprenden oxycodona o una sal de la misma (por ejemplo, HCl de oxycodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 85 al 100 % (en peso), preferentemente del 90 al 100 % (en peso), más preferentemente del 95 al 100 % (en peso) e incluso más preferentemente entre el 97 y el 100 % (en peso) de oxycodona y/o naloxona después de 12 horas, tal como se ha determinado mediante la aplicación del Basket Method de USP a pH 1,2 usando HPLC.

- Una ventaja adicional de las formas de dosificación de la presente invención, que surge del hecho de que el fármaco esté protegido dentro de la matriz de la forma de dosificación, es que el fármaco se somete a poca degradación, si la hubiera. En las formas de dosificación preferidas, la pérdida del fármaco mediante degradación es menos del 10 % (en peso), preferentemente menos del 5 % (en peso), aún más preferentemente menos del 1 % (en peso), después de la exposición a condiciones de almacenamiento aceleradas de 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 6 meses.

Los particulados y las formas de dosificación de la presente invención pueden usarse en medicina, por ejemplo, como un analgésico. Los particulados y las formas de dosificación están, por lo tanto, particularmente disponibles

para el tratamiento o gestión del dolor. En dichas formas de dosificación, el fármaco es preferentemente un analgésico.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos 1 a 7, 14 y 17 son ejemplos comparativos. Los ejemplos 8-13, 15, 16 y 18 ilustran la invención.

La Figura 1 muestra una tasa de disolución hipotética para los particulados presentes en las formas de dosificación, así como para una forma de dosificación en sí misma;

Las Figuras 2-7 muestran la tasa de disolución *in vitro* para los particulados y las formas de dosificación de los ejemplos 2 a 7; y

Las Figuras 8-12 muestran fotografías de particulados extruidos en fundido de placebo presentes en las formas de dosificación de la invención.

Procedimientos de prueba

• Tasa de disolución *in vitro*

Los comprimidos se prueban *in vitro* usando procedimientos convencionales, por ejemplo, el Apparatus 1 (cesta) de USP o el Apparatus 2 (paleta) de USP a, por ejemplo, 50 rpm en, por ejemplo, 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, que usan un espectrómetro de UV/VIS de Perkin Elmer, Lambda 20, estando UV en una longitud de onda para la detección del fármaco presente en los mismos. Los particulados, comprimidos no curados, comprimidos curados y manipulados, es decir, particulados o comprimidos aplanados pueden probarse. Los comprimidos/particulados se aplanan con un martillo usando 7 golpes de martillo efectuados manualmente para conferir manipulación física. Las dimensiones del comprimido/particulado antes y después del aplanamiento y los perfiles de disolución se evalúan en muestras separadas.

La tasa de disolución para los particulados presentes en la forma de dosificación de la invención, así como para una forma de dosificación en sí misma se muestra en la Figura 1. La Figura 1 muestra que la tasa de liberación de fármaco de los particulados es mayor que la de la forma de dosificación. Sin embargo, la tasa de liberación de fármaco de los particulados no es suficientemente alta para que un adicto logre un efecto euforigénico. Por lo tanto, incluso si un adicto tritura una forma de dosificación de la presente invención, la tasa de liberación de fármaco aumentaría significativamente. Esto reduce la motivación de un adicto de intentar manipular una forma de dosificación.

• Prueba de resistencia a la manipulación

(i) Triturabilidad

Los comprimidos curados se someten a prueba de resistencia a la rotura que aplica una fuerza de un máximo de 196 Newtons usando un Schleuniger 2E/Apparatus 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los particulados pueden someterse a la misma prueba de resistencia a la rotura o una similar.

(ii) Resistencia a la extracción de etanol

Los comprimidos se prueban *in vitro* usando medios de etanol/SGF a concentraciones de etanol del 0 %, 20 % y 40 % para evaluar la extractabilidad de alcohol. La prueba se realiza usando procedimientos convencionales, por ejemplo, el Apparatus 1 (cesta) de UPS o el Apparatus 2 (paleta) de USP a, por ejemplo, 50 rpm en, por ejemplo, 500 ml de medios a 37 °C, que usan un espectrómetro de UV/VIS de Perkin Elmer, Lambda 20, estando UV en una longitud de onda para la detección del fármaco presente en los mismos. Los puntos temporales de la muestra incluyen 0,5 y 1 horas.

Ejemplo 1

Los particulados que tienen las composiciones resumidas en la Tabla 1 siguiente se preparan como sigue:

	% de particulados A en p/p	% de particulados B en p/p
HCl de hidromorfona	10	10
HCl de naloxona	20	20
Etilcelulosa	29	27
Citrato de trietilo	2,9*	5,4**

(continuación)

	% de particulados A en p/p	% de particulados B en p/p
Alcohol estearílico	10	10
Dibehenato de glicerilo	3,0	3,0
Eudragit NE 40D	25,1	24,6
* 10 % basado en etil celulosa ** 20 % basado en etil celulosa		

5 Una preparación de etilcelulosa/citrato de trietilo se prepara inicialmente colocando etilcelulosa en una mezcladora y añadiendo gradualmente, por ejemplo, pulverizando, citrato de trietilo. La mezcla se continúa hasta que se obtiene una mezcla uniforme, después se deja en reposo durante una noche de manera que el citrato de trietilo pueda penetrar a través de la etilcelulosa.

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

15 Después se extruye el granulado seco. La extrusora en fundido se ajusta a condiciones de extrusión predeterminadas y se lleva a cabo la extrusión. El material extruido obtenido tiene un diámetro promedio de 1 mm. Después el material extruido es estirado por la cinta transportadora y los rodillos compresores durante su transferencia al peletizador. El material extruido estirado tiene un diámetro promedio de aproximadamente 500 µm. Después se corta el material extruido estirado en partículas que tienen una longitud promedio de aproximadamente 500 µm.

Los comprimidos que tienen las composiciones resumidas en la Tabla 2 a continuación se preparan como sigue:

Tabla 2

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

20 Los particulados se mezclan con el material de matriz y, opcionalmente, con otros excipientes. Después se añade el lubricante y se mezcla todo hasta formar una mezcla uniforme. Después se comprime la mezcla en una proporción adecuada al peso y el espesor de comprimido predeterminados.

25 Posteriormente, se llevan a cabo el revestimiento y la curación en una sola pieza de equipamiento. Si se requiere revestimiento antes de la curación, el comprimido se calienta a una temperatura predeterminada, se reviste y se seca por pulverización, antes de que la temperatura aumente a la requerida para la curación. Si se requiere curación antes del revestimiento, el comprimido se calienta a la temperatura requerida para un tiempo predeterminado y después se enfría. El revestimiento por pulverización puede llevarse a cabo opcionalmente después a un aumento de peso predeterminado.

Ejemplo 2

30 Los particulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en la Tabla 3 a continuación, se produjeron, en primer lugar, preparando (mediante granulación en lecho de fluido) gránulos de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 4 a continuación, en segundo lugar, moliendo los gránulos de placebo (usando un molino Retsch con una pantalla de 0,5 mm), en tercer lugar, mezclando los gránulos de placebo con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estearato de magnesio en una mezcladora cónica de tamaño adecuado para producir gránulos mezclados y, en último lugar, extruyendo en fundido los gránulos mezclados en una extrusora en fundido Leistritz Micro 27 para obtener un material extruido que se estira y finalmente se corta con un peletizador para obtener los particulados extruidos en fundido.

Los particulados obtenidos tenían un diámetro promedio de 0,80 mm y una longitud promedio de 0,84 mm.

Tabla 3

	Ejemplo 2 (particulados extruidos en fundido) mg/unidad
HCl de hidromorfona	4
HCl de naloxona	8
Eudragit NE 40 D	40 (S)
Etilcelulosa (N10)	25,8
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel E5)	0,15
Monoestearato de glicerilo	2
Talco	20
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerilo	3
Estearato de magnesio	1
Total	113
S = Contenido sólido	

Tabla 4

	Ejemplo 2 (gránulos de placebo) mg/unidad
Eudragit NE 40 D	40 (S)
Etilcelulosa (N10)	25,8
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel E5)	0,15
Monoestearato de glicerilo	2
Talco	20
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerilo	3
Total	100
S = Contenido sólido	

5

Los comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 5 a continuación, se fabricaron mezclando los particulados con hidroxipropil metilcelulosa (Methocel K4M) y estearato de magnesio, seguido de compresión directa (usando un Manesty F3 Betapress) de la mezcla resultante.

Tabla 5

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

Ejemplo 3

5 Un lote a escala de laboratorio de comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 6 a continuación, se fabricó granulando en húmedo los particulados del Ejemplo 2 (véase la Tabla 3) con los diversos excipientes (se usó agua como un aglutinante líquido e hidroxipropil metilcelulosa (Methocel K4M) como un aglutinante) en un procesador Kenwood, seguido de la compresión del granulado resultante usando un Manesty F3 Betapress.

Tabla 6

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

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

Ejemplo 4

15 Los comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 7 a continuación, se fabricaron mediante el procedimiento siguiente:

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

Tabla 7

	Ejemplo 4 (mg/unidad)
Particulados de hidromorfona/naloxona (4 mg/8 mg)	113
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel K100M)	113

(continuación)

	Ejemplo 4 (mg/unidad)
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2,26
Agua purificada	c.s.
Total	285

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

Ejemplo 5

Los comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 8 a continuación, se fabricaron mediante el procedimiento siguiente:

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

Tabla 8

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

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

Ejemplo 6

Los particulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en la Tabla 9 a continuación, se produjeron, en primer lugar, preparando (mediante granulación en lecho de fluido) gránulos de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 10 a continuación, en segundo lugar, moliendo los gránulos de placebo (usando un molino Retsch con una pantalla de 0,5 mm), en tercer lugar, mezclando los gránulos de placebo con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio (2 mg/unidad) en una mezcladora cónica de tamaño adecuado para producir gránulos mezclados y, en último lugar, extruyendo en fundido los gránulos mezclados en una extrusora en fundido Leistritz Micro 27 para obtener un material extruido que se estira y finalmente se corta con un peletizador para obtener los particulados extruidos en fundido.

Los particulados obtenidos tenían un diámetro promedio de 0,82 mm y una longitud promedio de 0,81 mm.

Tabla 9

	Ejemplo 6 (particulados extruidos en fundido) mg/unidad
HCl de hidromorfona	4
HCl de naloxona	8
Eudragit NE 40 D	30 (S)
Etilcelulosa (N10)	47,3
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel E5)	0,23
Monoestearato de glicerilo	4,5
Talco	5
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerilo	2
Lauril sulfato de sodio	4
Estearato de magnesio	1
Total	115
S = Contenido sólido	

Tabla 10

	Ejemplo 6 (gránulos de placebo) mg/unidad
Eudragit NE 40 D	30 (S)
Etilcelulosa (N10)	47,3
Hidroxipropil metilcelulosa (Methocel E5)	0,23
Monoestearato de glicerilo	4,5
Talco	5
Lactosa (anhidra)	4
Alcohol estearílico	5
Dibehenato de glicerilo	2
Lauril sulfato de sodio	2
Total	100
S = Contenido sólido	

- 5 Los comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 11 a continuación, se fabricaron mediante el procedimiento del Ejemplo 5 pero sin la etapa 7 (curación de comprimidos) y a excepción de que en la etapa 1 los particulados de este ejemplo, en lugar del Ejemplo 2, se mezclaron en seco con lactosa y citrato trisódico, y en la etapa 3 se añadió alginato de sodio, en lugar de PEO, a los gránulos húmedos con mezcla continua.

Tabla 11

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

Ejemplo 7

- 5 Los comprimidos con la composición, tal como se resume en la Tabla 12 a continuación, se fabricaron mediante el procedimiento del Ejemplo 5 pero sin la etapa 7 (curación de comprimidos) y a excepción de que en la etapa 1 los particulados de este ejemplo, en lugar del Ejemplo 6, en lugar del Ejemplo 2, se mezclaron en seco con lactosa y estearato de magnesio, y en la etapa 3 se añadió goma de xantano, en lugar de PEO, a los gránulos húmedos con mezcla continua.

Tabla 12

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

10

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

15 **Ejemplos adicionales**

- Los ejemplos anteriores pueden repetirse pero usando una extrusora en fundido con orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro para formar un material extruido en fundido que pueda cortarse después para formar particulados que tengan un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 µm. El material extruido en fundido puede cortarse sin estirarse antes del corte o puede estirarse antes del corte, con el fin de formar los particulados. Esto se ilustra en los ejemplos a continuación.

20

Ejemplo 8

- 25 Los multiparticulados extruidos en fundido de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 13 a continuación, se produjeron mezclando todos los materiales de la composición en una mezcladora cónica doble para formar una mezcla, y después extruyendo en fundido la mezcla en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 14 a continuación. La extrusión se llevó a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 8a y el Ejemplo 8b, respectivamente.

Tabla 13

N.º	Material	Mg/unidad
1	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo B USNF (Eudragit RS PO)	66,0
2	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25,0
3	Alcohol estearílico de PhEur	14,0
4	Dibehenato de glicerol	5,0
	Total	110,0

Tabla 14: Condiciones de extrusión

Parámetro	Valores
Velocidad de husillo (rpm)	100
Temperatura de fundido (°C)	98-111
Tasa de alimentación del producto (kg/h)	2-5
Temperatura de zona 3 a 13 (°C)	90-105
Cuchillas del micropelletizador	individuales o dobles
Velocidad de la cortadora del micropelletizador (rpm)	673-2402
Velocidad de bomba (rpm)	12-20
Placa de troquel	0,5 mm (agujeros de 12 x 22) 0,3 mm (agujeros de 12 x 22)

5 Ejemplo 9

Los multiparticulados extruidos en fundido de placebo con la composición, tal como se resume en al Tabla 15 a continuación, se produjeron mezclando todos los materiales de la composición en una mezcladora cónica doble para formar una mezcla, y después extruyendo en fundido la mezcla en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un pelletizador Leistritz Micro. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 16 a continuación. La extrusión se llevó a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 9a y el Ejemplo 9b, respectivamente.

Tabla 15

N.º	Material	Mg/unidad
1	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo B USNF (Eudragit RS PO)	66,0
2	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25,0
3	Alcohol estearílico de PhEur	14,0
4	Dibehenato de glicerol	5,0
5	Lactosa anhidra, explorada	10,0
	Total	120,0

Tabla 16: Condiciones de extrusión

Parámetro	Valores
Velocidad de husillo (rpm)	100
Temperatura de fundido (°C)	102-112
Tasa de alimentación del producto (kg/h)	3-4
Temperatura de zona 3 a 13 (°C)	99-110
Cuchillas del micropeletizador	Individuales o dobles
Velocidad de la cortadora del micropeletizador (rpm)	1519-5000
Velocidad de bomba (rpm)	11-15
Placa de troquel	0,5 mm (agujeros de 12 x 22) 0,3 mm (agujeros de 12 x 22)

Las fotos de los multiparticulados extruidos en fundido obtenidos se muestran en la Figura 8. La Figura 8a muestra multiparticulados extruidos en fundido de placebo del Ejemplo 9a (extruidos a través de agujeros de troquel de 0,5 mm) y la Figura 8b muestra multiparticulados extruidos en fundido de placebo del Ejemplo 9b (extruidos a través de agujeros de troquel de 0,3 mm). Las fotos muestran que los multiparticulados son esféricos o casi esféricos.

Ejemplo 10

Los multiparticulados extruidos en fundido de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 17 a continuación, se produjeron granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, y después extruyendo en fundido los gránulos en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 18 a continuación. La extrusión se llevó a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 10a y el Ejemplo 10b, respectivamente.

Tabla 17

Artículo n.º	Material	mg/unidad
1	Agua purificada de PhEur ¹	10,0
2	Hipromelosa de PhEur (viscosidad de 5,2 mPas) (Methocel E5)	0,15
3	Monoestearato de glicerol 40-55 de PhEur	3,00
4	Dispersión de poliacrilato del 40 % de PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 20,0 D 50,0
5	Talco de PhEur	3,33
6	Etilcelulosa N10	40,5
7	Lactosa anhidra de PhEur (Pharmatose DCL21)	20,00
8	Alcohol estearílico de PhEur (Speziol C18 Pharma)	10,00

(continuación)

Artículo n.º	Material	mg/unidad
9	Dibehenato de glicerol de PhEur (Compritol 888 ATO)	3,00
10	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	20,0
	Total	120,0
1 Pérdida de agua por evaporación		

Tabla 18: Condiciones de extrusión del parámetro	Valores
Velocidad de husillo (rpm)	99-104
Temperatura de fundido (°C)	118-119
Tasa de alimentación del producto (kg/h)	2-7
Temperatura de zona 3 a 13 (°C)	110-125
Cuchillas del micropeletizador	Individuales
Velocidad de la cortadora del micropeletizador (rpm)	673-2402
Velocidad de bomba (rpm)	11-27
Placa de troquel	0,5 mm (agujeros de 12 x 22) 0,3 mm (agujeros de 12 x 22)

Ejemplo 11

- 5 Los multiparticulados extruidos en fundido de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 19 a continuación, se produjeron granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, y después extruyendo en fundido los gránulos en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 18 a continuación. La extrusión se llevó a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 11a y el Ejemplo 11b, respectivamente.

Tabla 19

Artículo n.º	Material	mg/unidad
1	Agua purificada de PhEur ¹	10,0
2	Hipromelosa de PhEur (viscosidad de 5,2 mPas) (Methocel E5)	0,15
3	Monoestearato de glicerol 40-55 de PhEur	3,00
4	Dispersión de poliacrilato del 40 % de PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 20,0 D 50,0
5	Talco de PhEur	3,33

(continuación)

Artículo n.º	Material	mg/unidad
6	Etilcelulosa N10	43,5
7	Lactosa anhidra de PhEur (Pharmatose DCL21)	20,00
8	Alcohol estearílico de PhEur (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Dibehenato de glicerol de PhEur (Compritol 888 ATO)	3,00
	Total	100,0
1 Pérdida de agua por evaporación		

Tabla 20: Condiciones de extrusión

Parámetro	Valores
Velocidad de husillo (rpm)	99-104
Temperatura de fundido (°C)	118-119
Tasa de alimentación del producto (kg/h)	2-7
Temperatura de zona 3 a 13 (°C)	110-125
Cuchillas del micropelletizador	Individuales
Velocidad de la cortadora del micropelletizador (rpm)	673-2402
Velocidad de bomba (rpm)	11-27
Placa de troquel	0,5 mm (agujeros de 12 x 22) 0,3 mm (agujeros de 12 x 22)

- 5 Las fotos de los multiparticulados extruidos en fundido de Eudragit NE se muestran en la Figura 9. La Figura 9a muestra multiparticulados extruidos en fundido de placebo de Eudragit NE del Ejemplo 11 a (extruidos a través de agujeros de troquel de 0,5 mm) y la Figura 9b muestra multiparticulados extruidos en fundido de placebo de Eudragit NE del Ejemplo 11 (extruidos a través de agujeros de troquel de 0,3 mm).

10 **Ejemplo 11:** Distribución de tamaño de partículas de los multiparticulados extruidos en fundido de placebo usando un Retsch® Camsizer®

Ejemplo 11a

- 15 Los multiparticulados extruidos en fundido del Ejemplo 11a se exploraron, y se recogió la fracción entre 250 micrómetros y 850 micrómetros y después se sometió a análisis de tamaño de partículas usando un Retsch® Camsizer®, que dio los siguientes resultados (en los que la figura en paréntesis se refiere al porcentaje de la población total de particulados medidos que tienen un diámetro menor que la medición (mm) especificada tras la figura en paréntesis):

D(10) 0,638 mm
D(50) 0,768 mm
D(90) 0,911 mm

20 Ejemplo 11b

Los multiparticulados extruidos en fundido del Ejemplo 11 b se exploraron, y se recogió la fracción entre 250 micrómetros y 850 micrómetros y después se sometió a análisis de tamaño de partículas usando un Retsch® Camsizer®, que dio los siguientes resultados:

- 25 D(10) 0,559 mm
D(50) 0,681 mm
D(90) 0,878 mm

Ejemplo 12

Los multiparticulados extruidos en fundido de placebo con la composición, tal como se resume en la Tabla 21 a continuación, se produjeron granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, después moliendo los gránulos usando hielo seco, extruyendo en fundido antes los gránulos molidos en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro para dar multiparticulados extruidos en fundido. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 22 a continuación. La extrusión se llevó a cabo usando agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro.

Tabla 21

Artículo n.º	Material	mg/unidad
1	Agua purificada de PhEur ¹	20,0
2	Hipromelosa de PhEur (viscosidad de 5,2 mPas) (Methocel E5)	0,30
3	Monoestearato de glicerol 40-55 de PhEur	6,00
4	Dispersión de poliacrilato del 40 % de PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 40,0 D 100,0
5	Talco de PhEur	6,66
6	Etilcelulosa N10	27,04
7	Lactosa anhidra de PhEur (Pharmatose DCL21)	10,00
8	Alcohol estearílico de PhEur (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Dibehenato de glicerol de PhEur (Compritol 888 ATO)	3,00
	Total	100,0
1 Pérdida de agua por evaporación		

Tabla 22: Condiciones de extrusión

Parámetro	Valores
Velocidad de husillo (rpm)	100
Temperatura de fundido (°C)	104-107
Tasa de alimentación del producto (kg/h)	2,9-4
Temperatura de zona 3 a 13 (°C)	99-102
Cuchillas del micropeletizador	Individuales
Velocidad de la cortadora del micropeletizador (rpm)	3500
Velocidad de bomba (rpm)	9-16,2
Placa de troquel	0,3 mm (agujeros de 12 x 22)

Las fotos de los particulados resultantes se muestran en la Figura 10. la Figura 10 muestra multiparticulados extruidos en fundido de Eudragit NE de placebo del Ejemplo 12 (extruidos a través de agujeros de troquel de 0,3 mm).

Ejemplo 13

Los multiparticulados extruidos en fundido de con la composición, tal como se resume en al Tabla 23 a continuación, pueden producirse, en primer lugar, mezclando todos los materiales de la composición en una mezcladora cónica adecuada para producir una mezcla, y después extruyendo en fundido la mezcla en una extrusora Micro 27

equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro. Las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 14 y 16 anteriores. La extrusión puede llevarse a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 13a y el Ejemplo 13b, respectivamente.

Tabla 23

N.º	Material	Mg/unidad
1	Clorhidrato de oxicodona	10,0
2	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo B USNF (Eudragit RS PO)	66,0
3	Copolímero de metacrilato de amonio de tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25,0
4	Alcohol estearílico de PhEur	14,0
5	Dibehenato de glicerol	5,0
	Total	120,0

Ejemplo comparativo 14

Ejemplo comparativo 14a

- Los multiparticulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en al Tabla 23 a continuación, pueden producirse, en primer lugar, mezclando todos los materiales de la composición en una mezcladora cónica de tamaño adecuado para producir una mezcla, y después extruyendo en fundido la mezcla en una extrusora Micro 27 equipada con una placa de troquel con agujeros de 0,3 mm y una bomba de engranaje Maag para obtener un material extruido (las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 14 y 16 anteriores), que después se transporta mediante una cinta transportadora hacia un peletizador rotatorio convencional para el corte en particulados.

Mediante el ajuste adecuado de la velocidad de la cinta transportadora y/o los rodillos compresores del peletizador, el estiramiento del material extruido para dar el diámetro deseado puede lograrse antes del corte del material extruido estirado. El material extruido estirado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 µm y los particulados cortados pueden tener una longitud de aproximadamente 450 µm. Por lo tanto, los multiparticulados extruidos en fundido obtenidos pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 µm y una longitud promedio de aproximadamente 450 µm.

Ejemplo comparativo 14b

- Los multiparticulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en al Tabla 23 a continuación, pueden producirse, en primer lugar, mezclando todos los materiales de la composición en una mezcladora cónica de tamaño adecuado para producir una mezcla, y después extruyendo en fundido la mezcla en una extrusora Micro 27 equipada con una placa de troquel con agujeros de 0,5 mm y una bomba de engranaje Maag para obtener un material extruido (las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 14 y 16 anteriores), que después se transporta mediante una cinta transportadora hacia un peletizador rotatorio convencional para el corte en particulados.

Mediante el ajuste adecuado de la velocidad de la cinta transportadora y/o los rodillos compresores del peletizador, el estiramiento del material extruido para dar el diámetro deseado puede lograrse antes del corte del material extruido estirado. El material extruido estirado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 µm y los particulados cortados pueden tener una longitud de aproximadamente 600 µm. Por lo tanto, los multiparticulados extruidos en fundido obtenidos pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 µm y una longitud promedio de aproximadamente 600 µm.

Ejemplo 15

- Los comprimidos que tienen la composición resumida en la Tabla 24 a continuación pueden prepararse, en primer lugar, mezclando los multiparticulados extruidos en fundido del Ejemplo 13a, 13b, 14a o 14b con el óxido de polietileno (tanto 301NF como N12 K) en una mezcladora de alta cizalla mientras se añade lentamente el alcohol estearílico (fusionado) durante la mezcla para formar gránulos, explorando los gránulos enfriados a través de una malla de tamaño adecuado, mezclando los gránulos explorados con el estearato de magnesio, comprimiendo los gránulos lubricados para formar comprimidos y, finalmente, curando los comprimidos en un revestidor de recipiente

perforado usando una temperatura de aire de entrada de 82 a 85 °C. Los comprimidos curados pueden revestirse, por ejemplo, con un revestimiento cosmético tal como un revestimiento Opadry®, si se desea.

Tabla 24

	Ejemplo 15 (mg/comprimido)
Particulados de HCl de oxicodona de	120
Ejemplo 13 o Ejemplo 14	
Alcohol estearílico de PhEur	21,0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 NF; (PM de 4 millones)	40
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR N12K; PM de 1 millón)	116,0
Estearato de magnesio	3,0
Total	300

5 Ejemplo 16

Los multiparticulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en la Tabla 25 a continuación, pueden producirse, en primer lugar, granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, después moliendo los gránulos usando hielo seco, extruyendo en fundido antes los gránulos molidos en una extrusora Micro 27 equipada con una bomba de engranaje Maag y un peletizador Leistritz Micro para dar multiparticulados extruidos en fundido. Las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 18, 20 y 22 anteriores. La extrusión puede llevarse a cabo usando dos placas de troquel, una con agujeros de troquel de 0,5 mm de diámetro y la otra con agujeros de troquel de 0,3 mm de diámetro, para dar dos lotes separados de multiparticulados extruidos en fundido, el Ejemplo 16a y el Ejemplo 16b, respectivamente.

Tabla 25

Artículo n.º	Material	mg/unidad
1	Agua purificada de PhEur ¹	20,0
2	Hipromelosa de PhEur (viscosidad de 5,2 mPas) (Methocel E5)	0,30
3	Monoestearato de glicerol 40-55 de PhEur	6,00
4	Dispersión de poliacrilato del 40 % de PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 40,0 D 100,0
5	Talco de PhEur	6,66
6	Etilcelulosa N10	27,04
7	Clorhidrato de oxicodona	10,00
8	Alcohol estearílico de PhEur (Speziol C18 Pharma)	7,00
9	Dibehenato de glicerol de PhEur (Compritol 888 ATO)	3,00
	Total	100,0
1 Pérdida de agua por evaporación		

Ejemplo comparativo 17

Ejemplo comparativo 17a

Los multiparticulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en la Tabla 25 anterior, pueden

producirse, en primer lugar, granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, después moliendo los gránulos usando hielo seco, extruyendo en fundido antes los gránulos molidos en una extrusora Micro 27 equipada con una placa de troquel con agujeros de 0,3 mm y una bomba de engranaje Maag para obtener un material extruido (las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 18, 20 y 22), que después se transporta mediante una cinta transportadora hacia un peletizador rotatorio convencional para el corte en particulados.

Mediante el ajuste adecuado de la velocidad de la cinta transportadora y/o los rodillos compresores del peletizador, el estiramiento del material extruido para dar el diámetro deseado puede lograrse antes del corte del material extruido estirado. El material extruido estirado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y los particulados cortados pueden tener una longitud de aproximadamente 450 μm . Por lo tanto, los multiparticulados extruidos en fundido obtenidos pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y una longitud promedio de aproximadamente 450 μm .

Ejemplo comparativo 17b

Los multiparticulados extruidos en fundido con la composición, tal como se resume en la Tabla 25 anterior, pueden producirse, en primer lugar, granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho fluido usando la dispersión de Eudragit NE como fluido de granulación para formar gránulos, después moliendo los gránulos usando hielo seco, extruyendo en fundido antes los gránulos molidos en una extrusora Micro 27 equipada con una placa de troquel con agujeros de 0,3 mm y una bomba de engranaje Maag para obtener un material extruido (las condiciones de extrusión adecuadas que pueden usarse incluyen aquellas resumidas en las Tablas 18, 20 y 22), que después se transporta mediante una cinta transportadora hacia un peletizador rotatorio convencional para el corte en particulados.

Mediante el ajuste adecuado de la velocidad de la cinta transportadora y/o los rodillos compresores del peletizador, el estiramiento del material extruido para dar el diámetro deseado puede lograrse antes del corte del material extruido estirado. El material extruido estirado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm y los particulados cortados pueden tener una longitud de aproximadamente 600 μm . Por lo tanto, los multiparticulados extruidos en fundido obtenidos pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm y una longitud promedio de aproximadamente 600 μm .

Ejemplo 18

Los comprimidos que tienen la composición resumida en la Tabla 26 a continuación pueden prepararse, en primer lugar, mezclando los multiparticulados extruidos en fundido del Ejemplo 16a, 16b, 17a o 17b con el óxido de polietileno (tanto 301NF como N12 K) en una mezcladora de alta cizalla mientras se añade lentamente el alcohol estearílico (fusionado) durante la mezcla para formar gránulos, explorando los gránulos enfriados a través de una malla de tamaño adecuado, mezclando los gránulos explorados con el estearato de magnesio, comprimiendo los gránulos lubricados para formar comprimidos y, finalmente, curando los comprimidos en un revestidor de recipiente perforado usando una temperatura de aire de entrada de 82 a 85 °C. Los comprimidos curados pueden revestirse, por ejemplo, con un revestimiento cosmético tal como un revestimiento Opadry®, si se desea.

Tabla 26

	Ejemplo 18 (mg/comprimido)
Particulados de HCl de oxicodona del Ejemplo 16 o Ejemplo 17	100,0
Alcohol estearílico de PhEur	21,0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 NF; (PM de 4 millones)	40,0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR N12K; PM de 1 millón)	136,0
Estearato de magnesio	3,0
Total	300,0

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende:

particulados extruidos en fundido y no estirados que comprenden un fármaco que es un agonista opioide; y una matriz; en la que dichos particulados extruidos en fundido están presentes como una fase discontinua en dicha matriz; dicha matriz comprende una fase continua que comprende un agente formante de gel; y dichos particulados comprenden además un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o mezclas de los mismos.

2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dichos particulados comprenden del 10 al 50 % en peso de dicho copolímero, basado en el peso total de un particulado, en la que dicho copolímero confiere resistencia a la trituración.

3. Una forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dichos particulados extruidos en fundido tienen un diámetro y/o longitud de menos de aproximadamente 900 μm .

4. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dichos particulados comprenden además un agente controlador o modificador de tasa.

5. Una forma de dosificación según la reivindicación 4, en la que dicho agente controlador o modificador de tasa es una alquil celulosa.

6. Una forma de dosificación según la reivindicación 5, en la que dicha alquil celulosa es etilcelulosa.

7. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que dichos particulados comprenden del 20 al 50 % en peso de agente controlador o modificador de tasa, basado en el peso total del particulado.

8. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho agente formador de gel se selecciona entre óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) o mezclas de los mismos.

9. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho agente formador de gel es curable.

10. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además uno o más principios activos adicionales.

12. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dichos particulados comprenden oxicodona o hidromorfona, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, etil celulosa como agente controlador o modificador de tasa, alcohol de estearilo y/o citrato de trietilo como plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricante y, opcionalmente, antagonista opioide.

13. Una forma de dosificación según la reivindicación 12, en la que dicha oxicodona o hidromorfona está presente como su sal de clorhidrato.

14. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dichos particulados comprenden además un antagonista opioide.

15. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como un medicamento.

16. Una forma de dosificación según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento o gestión del dolor.

17. Un procedimiento de formación de una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

i) extruir en fundido una composición que comprende un agonista opioide y un copolímero de alquil ésteres de ácido acrílico y alquil ésteres de ácido metacrílico o sus mezclas a través de orificios del cabezal del troquel de extrusión de menos de 1,0 mm de diámetro para formar un material extruido en fundido que tiene un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm ;

ii) cortar el material extruido en fundido para formar particulados que tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 1000 μm ;

iii) mezclar dichos particulados con un material de matriz de manera que dichos particulados formen una fase

discontinua en dicha matriz; y
iv) formar dicha mezcla dando una forma de dosificación.

18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que dichos orificios del cabezal del troquel de extrusión son de 0,1 mm a 0,9 mm de diámetro.

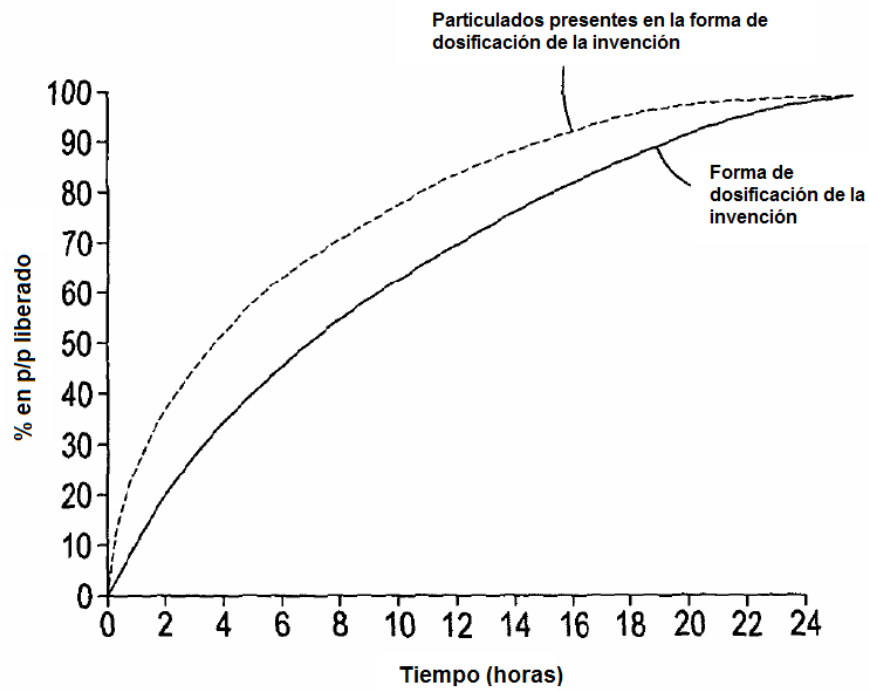


Fig. 1

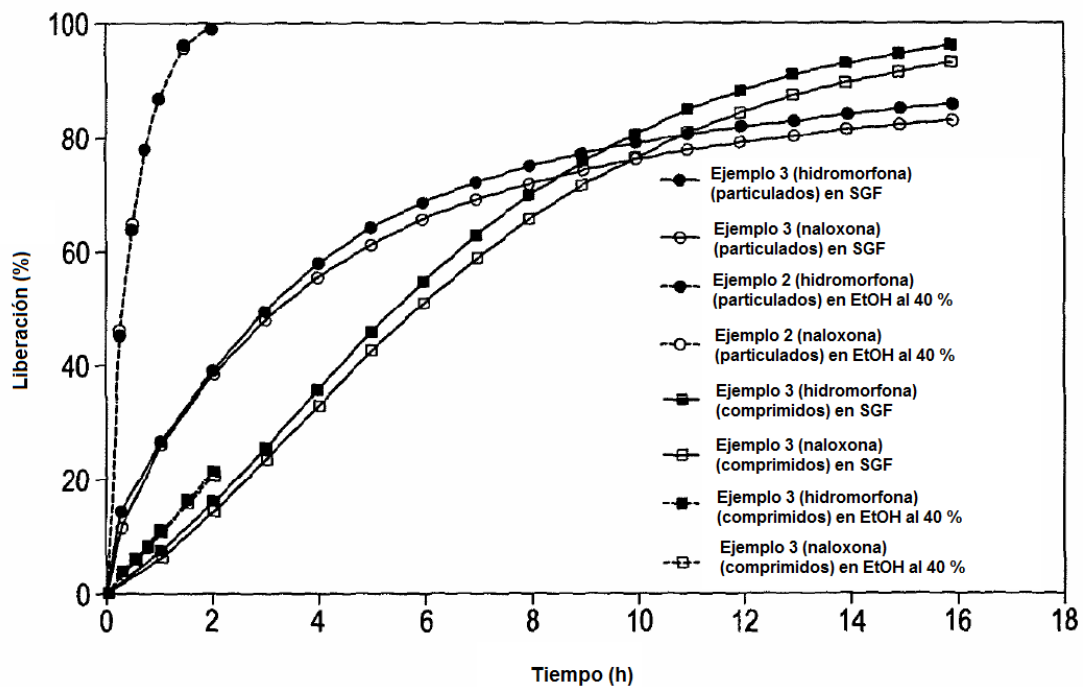


Fig. 2

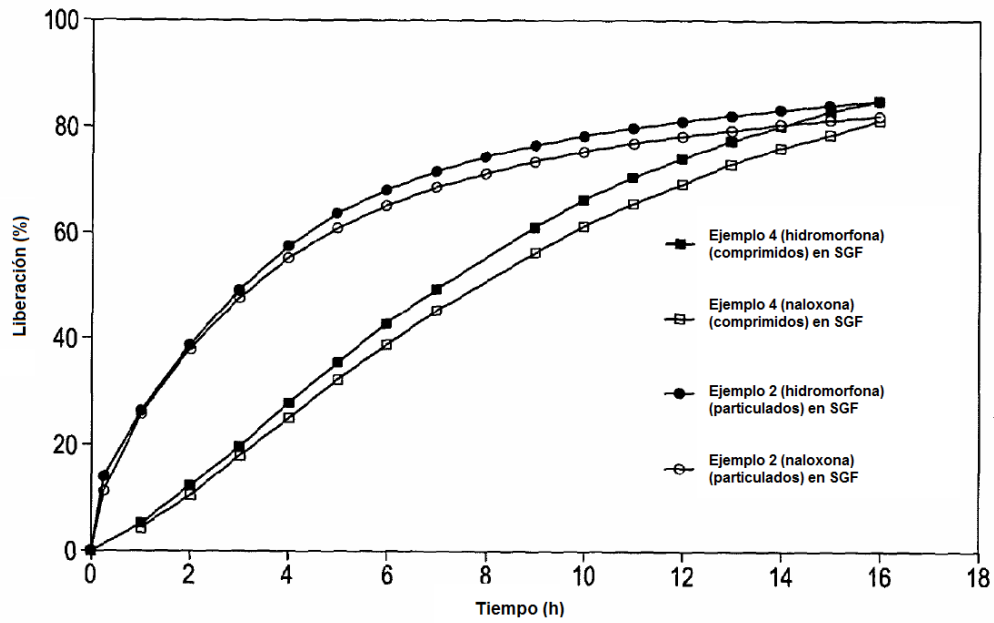


Fig. 3

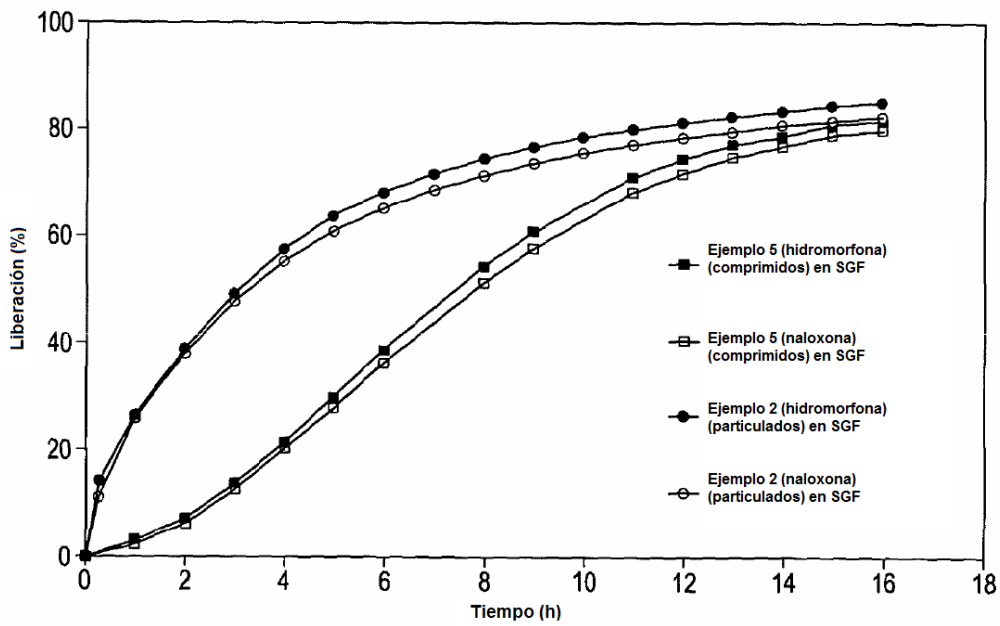


Fig. 4

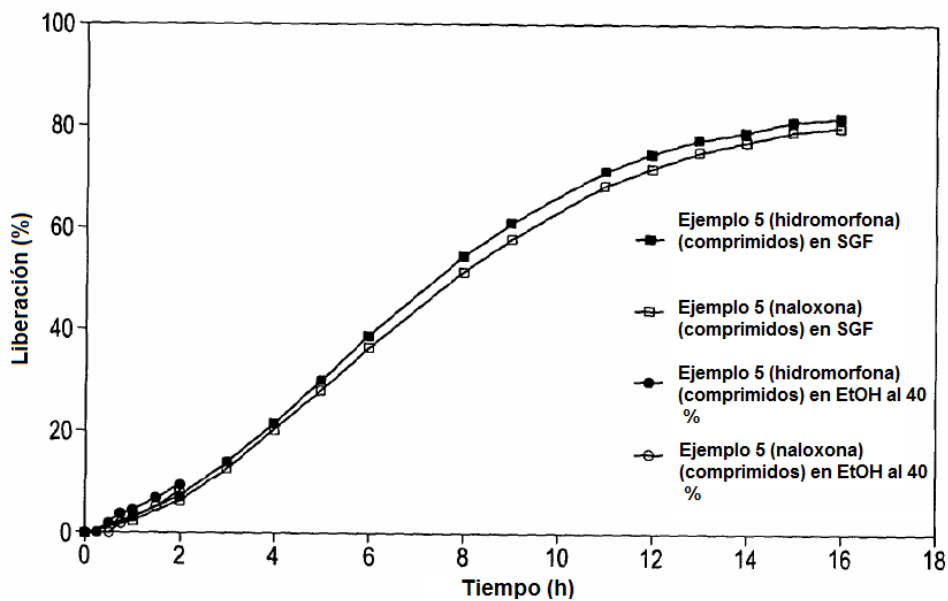


Fig. 5

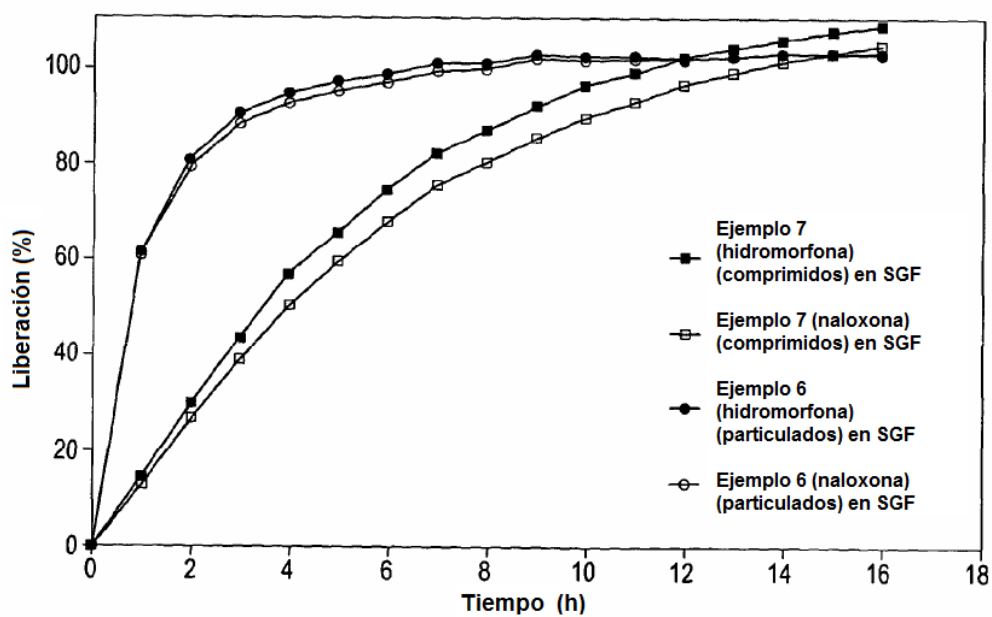


Fig. 6

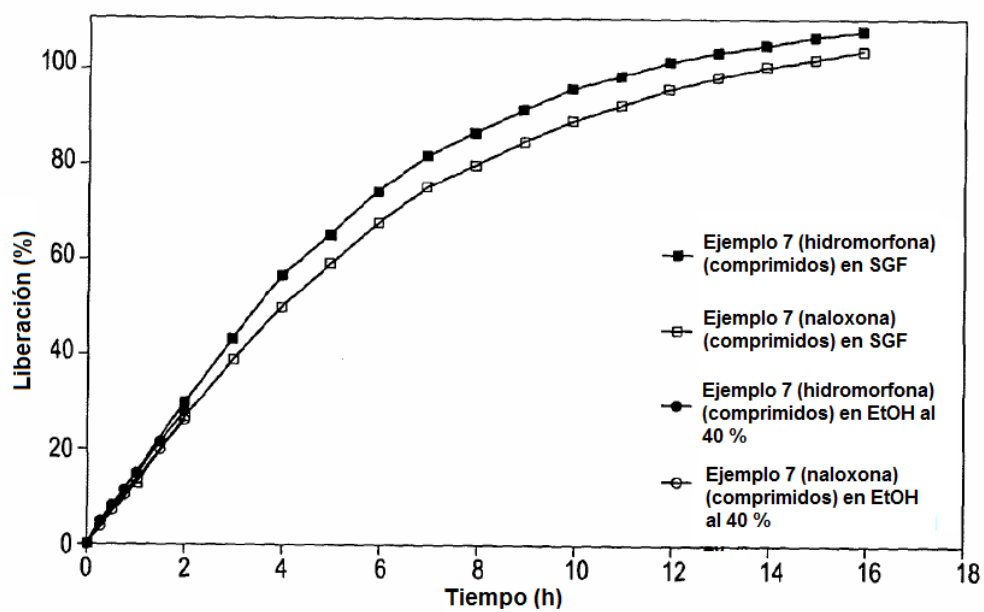


Fig. 7

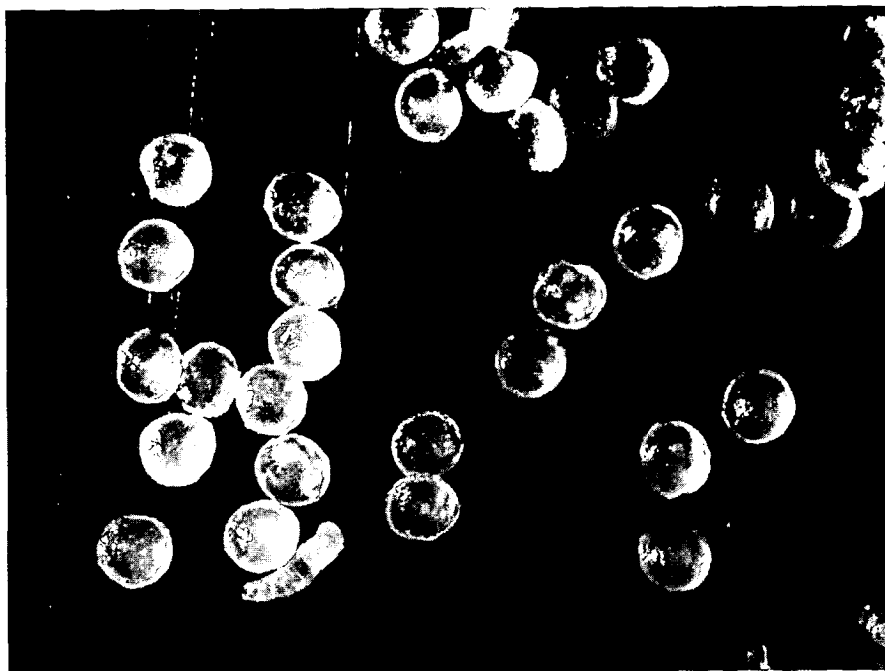


Fig. 8a

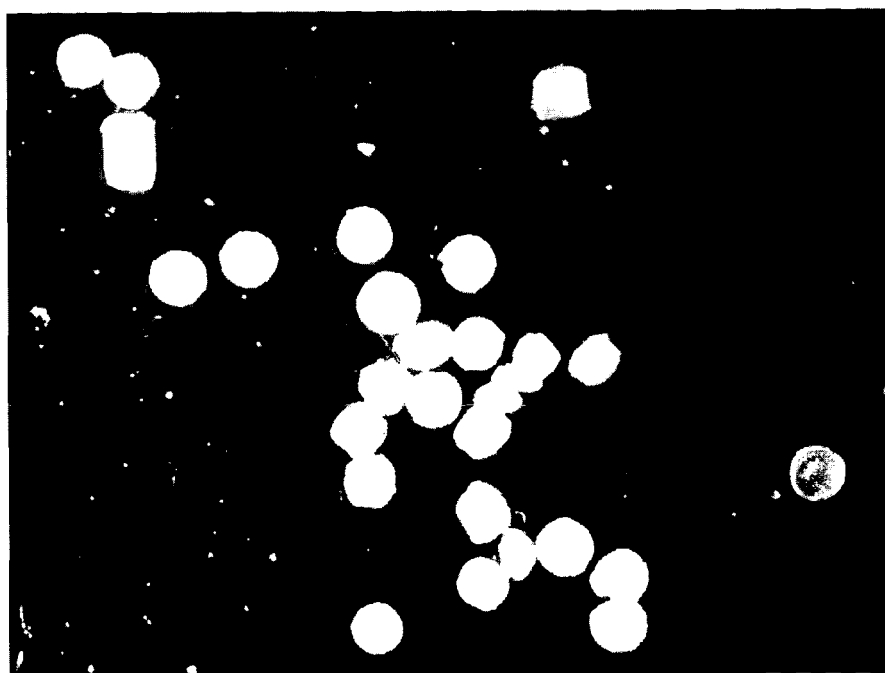


Fig. 8b

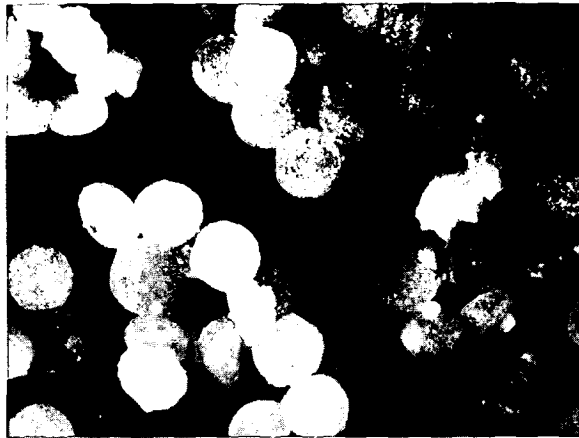


Fig. 9a

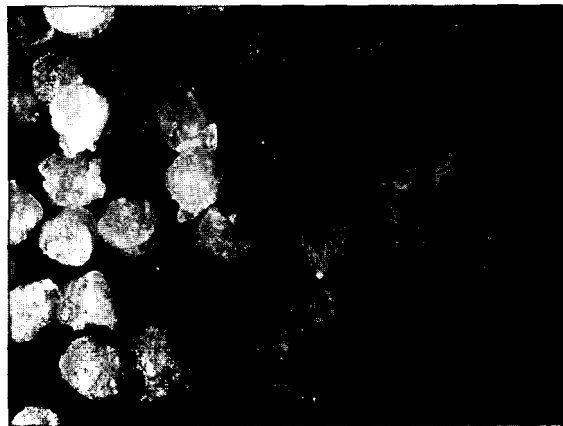


Fig. 9b

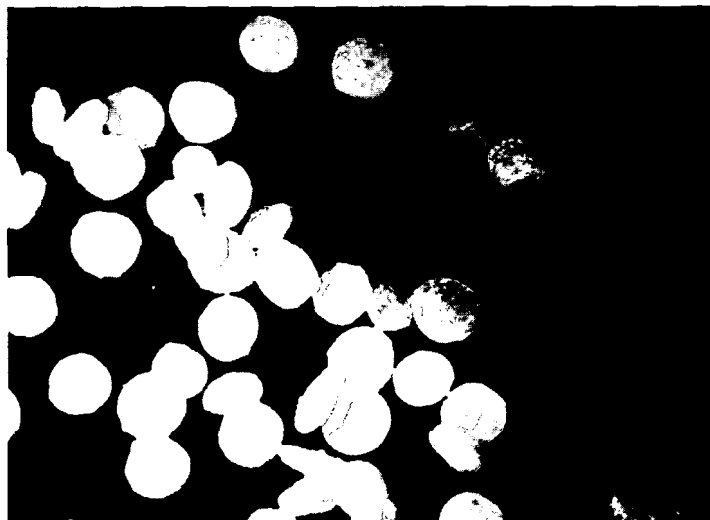


Fig. 10