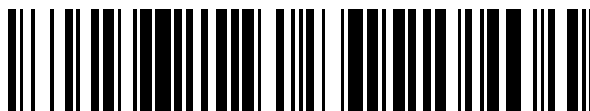


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 690**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08847385 .5**

96 Fecha de presentación: **24.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2217210**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **COMPRESIDOS DE LIBERACIÓN RETARDADA CON HIDROMORFONA.**

30 Prioridad:
09.11.2007 EP 07021788

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
**ACINO PHARMA AG
BIRSWEG 2
4253 LIESBERG, CH**

72 Inventor/es:
**ZINGRAFF, Marc y
REHER, Markus**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 690 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

Comprimidos de liberación retardada con hidromorfona

5 La presente invención se refiere a comprimidos con un núcleo de comprimido constituido por varios gránulos ("pellets") que contienen principio activo, los llamados comprimidos "MUPS" así como a gránulos que son especialmente adecuados para la fabricación de tales comprimidos MUPS. Los medicamentos conforme a la invención contienen como principio activo hidromorfona y se caracterizan en especial porque los gránulos son gránulos de liberación retardada en los que el retardo resulta por una capa aplicada sobre la capa de principio activo, pero sobre esta capa de retardo está aplicado todavía un recubrimiento que contiene principio activo de liberación rápida.

10 Los medicamentos con el principio activo hidromorfona son ya conocidos desde hace tiempo. Es igualmente conocido administrar la hidromorfona mediante formulaciones de liberación retardada en las que el principio activo se libera lentamente durante un tiempo prolongado con un determinado perfil de liberación. Tales medicamentos están descritos por ejemplo en el documento EP-A 271 193. Esta publicación da a conocer por ejemplo comprimidos en los que se formula clorhidrato de hidromorfona en una matriz retardante. La publicación da a conocer de forma general igualmente que el medicamento puede estar presente como esferoide que está provisto con un recubrimiento pelicular que controla la liberación. El recubrimiento pelicular se selecciona de modo que consiga un determinado perfil de liberación in vitro. En esta publicación por el contrario no se encuentra una comunicación de que los gránulos se compriman con coadyuvantes habituales para formar comprimidos MUPS.

15 El documento EP-A 548 448 da a conocer que en formulaciones de liberación retardada en las que el principio activo está presente como recubrimiento sobre un núcleo inerte, frecuentemente puede llegarse a problemas de estabilidad si el recubrimiento se aplica a partir de un sistema acuoso. Como ejemplos de tales formulaciones de liberación retardada se indican también formulaciones con el principio activo hidromorfona, en especial la mayor parte de los ejemplos de la publicación se refieren a hidromorfona. Para la solución de estos problemas de estabilidad la publicación propone someter los gránulos a una reacción de endurecimiento especial. En el documento EP-A 548 448 no se describen problemas que pueden presentarse en la fabricación de comprimidos MUPS.

20 Es conocido en las formulaciones de liberación retardada proporcionar un componente de liberación rápida para conseguir una rápida afluencia del principio activo. Si la formulación de liberación retardada se encuentra en forma de gránulos, esta se produce por ejemplo formulando junto con los gránulos retardantes gránulos que liberan rápidamente el principio activo. También es conocido prever, por ejemplo sobre una matriz de retardo que contiene el principio activo, un recubrimiento de liberación rápida con el principio activo para garantizar una afluencia rápida del principio activo. A este respecto puede remitirse por ejemplo a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 2000, página 904 y Robinson, Drugs and the pharmaceutical Sciences, volumen 6: Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, 1978, página 139.

25 En el caso del principio activo hidromorfona no se conoce hasta ahora todavía ninguna formulación en la que esté prevista una parte de liberación rápida además de una formulación retardante. Evidentemente, para la consecución del perfil de liberación deseado en el estado de la técnica, como se describe por ejemplo en el documento EP-A 271 193, no es preciso y/o no es deseado un componente semejante de liberación rápida.

30 Si se intentan formular gránulos con el principio activo hidromorfona en los que está aplicada una capa de principio activo sobre un núcleo inerte y el retardo se produce mediante una capa de retardo sobre la capa de principio activo como comprimidos MUPS, es decir comprimirllos formando comprimidos junto con coadyuvantes y aditivos habituales, se presentan problemas. Como se describe en muchos derechos de protección del estado de la técnica, existe en este procedimiento el peligro de que el recubrimiento funcional de los gránulos, es decir en el presente caso el recubrimiento de retardo, se dañe, lo que conduce a una modificación no controlable y no reproducible del perfil de liberación y eso conlleva notables riesgos para los pacientes.

35 La presente invención se plantea el objetivo de proporcionar gránulos y comprimidos MUPS fabricados con ellos que no presenten los problemas indicados y además de esto proporcionen un comportamiento de liberación ventajoso y una buena estabilidad.

40 Este objetivo se consigue conforme a la invención mediante un comprimido MUPS, es decir un comprimido con un núcleo de comprimido constituido por varios gránulos que contienen principio activo y uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente aceptables y al menos un recubrimiento aplicado sobre el núcleo del comprimido, presentando los gránulos que contienen principio activo como principio activo hidromorfona y la siguiente estructura:

- a) un núcleo inerte,
- b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte,

- c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
- d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.

La invención proporciona igualmente los correspondientes gránulos que contienen principio activo, es decir gránulos que contienen principio activo con el principio activo hidromorfona, que presentan la siguiente estructura:

- 5 a) un núcleo inerte,
- b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte,
- c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
- d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.

10 Los gránulos conforme a la invención y por consiguiente también los comprimidos conforme a la invención contienen como principio activo hidromorfona. Preferiblemente la hidromorfona es el único principio activo que está presente en los gránulos conforme a la invención y en los comprimidos conforme a la invención. El principio activo está en los comprimidos preferiblemente en una concentración en el intervalo de 0,5 a 2,5% en peso, en especial en el intervalo de 0,5% en peso a 15% en peso, referido al peso total del comprimido. Preferiblemente un comprimido conforme a la invención contiene hidromorfona en el intervalo de 2 a 40 mg, por ejemplo en el intervalo de 4 mg a 30 mg, con la mayor preferencia en el intervalo de 4 mg a 24 mg.

El principio activo está presente preferiblemente como clorhidrato, pero también puede estar presente como base libre, como otra sal o como solvato o como solvato de una sal. Si en el marco de esta solicitud se habla del contenido de principio activo, este se refiere siempre al peso de la sal o solvato, en caso de que se utilice una sal o solvato. Por un solvato del principio activo se entiende también un solvato de la sal del principio activo.

20 Los gránulos conforme a la invención presentan un núcleo inerte. Tales núcleos inertes son conocidos en el estado de la técnica y se comercializan por ejemplo como "non-pareil" en distintos tamaños. Como ejemplo puede mencionarse aquí el producto "non pareil" 18-20 (mallas). En general, tales núcleos inertes presentan un diámetro en el intervalo de 0,2 mm a 2,5 mm, en especial en el intervalo de 0,2 mm a 1,5 mm. Son también conocidos bajo la denominación de "núcleos neutros". Frecuentemente se utilizan núcleos de azúcar o núcleos de celulosa microcristalina como núcleos neutros, pero también son conocidos en el mundo técnico otros núcleos neutros.

25 Conforme a la invención sobre los núcleos inertes se encuentra una capa de principio activo en la que el principio activo, es decir la hidromorfona, está aplicada con uno o más aglutinantes como recubrimiento sobre el núcleo inerte. Este recubrimiento preferiblemente no es retardante, es decir, desde él se libera rápidamente la hidromorfona, es decir, al menos el 90% en el transcurso de 15 minutos, determinado por el método de agitación con paleta de la farmacopea de los EEUU (100 rpm en 900 ml de tampón acuoso, pH en el intervalo de 1,6 y 7,2 a 37°C). En tanto no se indique otra cosa, todos los datos de liberación mencionados en esta solicitud se refieren a liberaciones *in vitro* que se obtienen conforme a este procedimiento de la farmacopea de los EEUU.

30 Esta capa de principio activo que se encuentra sobre el núcleo inerte se denomina en esta solicitud capa de principio activo "interna". La capa de principio activo interna contiene por regla general un aglutinante y el principio activo y puede contener además del aglutinante y el principio activo también además otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales sustancias son conocidas para el especialista. Son aglutinantes adecuados por ejemplo polímeros hidrosolubles de baja viscosidad, en especial hidroxialquilinferiorcelulosas hidrosolubles como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco substituida, hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Son otros aglutinantes adecuados copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, gelatina, goma arábiga, goma guar, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gama de tragacanto, polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) así como geles inorgánicos, pero también dextrina, alginato sódico, pectina, etc.

La capa de principio activo interna puede contener igualmente por ejemplo colorantes, plastificantes como citrato de trietilo, polietilenglicol u otros coadyuvantes.

45 Sobre la capa de principio activo interna se encuentra la capa que controla la liberación. Tales capas que controlan la liberación del principio activo son conocidas en el estado de la técnica y puede remitirse por ejemplo de nuevo al documento EP-A 271 193 o al EP-A 553 392. Por regla general esta capa presenta una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero hidrosoluble. Como polímero hidrosoluble se consideran en principio todos aquellos polímeros hidrosolubles que anteriormente se han mencionado como aglutinantes para la capa de principio activo interna. Con especial preferencia como material hidrosoluble se utiliza p.ej. hidroxipropilmetilcelulosa u otra celulosa hidrosoluble o polivinilpirrolidona o un material similar. Como polímero insoluble en agua puede utilizarse por

ejemplo una cera sola o en mezcla con un alcohol graso, celulosa insoluble en agua, en especial etilcelulosa o un polimetacrilato, por ejemplo un producto de la serie del Eudragit. Tales materiales son conocidos y además de en las publicaciones anteriormente mencionadas están descritos por ejemplo también en el documento EP-A 772 730. También la mezcla del polímero insoluble en agua con el polímero hidrosoluble se realiza como es conocido en el estado de la técnica. El recubrimiento de retardo aplicado sobre la capa de principio activo puede contener como la capa de principio activo interna otros coadyuvantes y aditivos habituales farmacéuticamente aceptables como colorantes, plastificantes como citrato de trietilo, etc.

Si los gránulos no se van a comprimir como comprimidos MUPS sino que por ejemplo se van a introducir en cápsulas, los gránulos anteriormente descritos con un núcleo interno, una capa de principio activo interna y un recubrimiento retardante pueden utilizarse ya, no es preciso proveer todavía otro recubrimiento. Con estos gránulos puede conseguirse ya un perfil de liberación ventajoso y una liberación ventajosa de la hidromorfona si se introducen y administran en cápsulas, sobrecitos, etc.

Si los gránulos se van a comprimir como formulaciones MUPS conforme a la invención, ha resultado conforme a la invención sin embargo sorprendentemente ventajoso proveer sobre el recubrimiento retardante todavía otra capa de principio activo, que en el marco de esta solicitud se denomina capa de principio activo "externa". La composición de la capa de principio activo externa es en principio como la composición de la capa de principio activo interna y preferiblemente presentan tanto la capa de principio activo externa como también la interna los mismos componentes.

Como los gránulos conforme a la invención presentan sobre la capa retardante también un recubrimiento que contiene principio activo de liberación rápida, pueden comprimirse fácilmente como comprimidos MUPS, el peligro de que al comprimir se produzca un daño en los recubrimientos tal que con ello varíe incontroladamente el perfil de liberación de los gránulos se reduce claramente. Este efecto de un recubrimiento de principio activo de liberación rápida sobre un recubrimiento de retardo no se ha descrito todavía en el estado de la técnica y es sorprendente

El contenido de hidromorfona en la capa de principio activo interna asciende preferiblemente a 2 mg a 80 mg, más preferiblemente a 2,4 mg a 45 mg, en especial a 2,8 mg a 23,8 mg. Preferiblemente se encuentra de 50% a 90% del contenido de principio activo total en la capa de principio activo interna, más preferiblemente se encuentra de 60% a 99% del contenido de principio activo total en la capa de principio activo interna y en especial se encuentra de 70% a 99% del contenido de principio activo total en la capa de principio activo interna.

En la capa de principio activo externa se encuentra preferiblemente de 0,04 mg a 12 mg, más preferiblemente de 0,04 mg a 9,6 mg y en especial de 0,04 mg a 7,2 mg. Las proporciones porcentuales preferidas del principio activo en la capa de principio activo externa resultan de la substracción de las proporciones porcentuales del principio activo anteriormente indicadas en la capa de principio activo interna de 100%.

La capa de principio activo interna tiene preferiblemente un espesor en el intervalo de 10 μm a 200 μm , más preferiblemente en el intervalo de 10 μm a 100 μm .

La capa de retardo tiene preferiblemente un espesor en el intervalo de 10 μm a 200 μm , más preferiblemente en el intervalo de 10 μm a 100 μm .

La capa de principio activo externa tiene preferiblemente un espesor en el intervalo de 10 μm a 100 μm , más preferiblemente en el intervalo de 10 μm a 80 μm .

Los gránulos completos tienen preferiblemente un diámetro en el intervalo de 200 μm a 3000 μm , más preferiblemente en el intervalo de 200 μm a 2000 μm .

Conforme a la invención es posible que los gránulos presenten además de las capas descritas también otras capas. Por ejemplo el núcleo interno y la capa de principio activo interna o también la capa de principio activo interna y la capa de retardo, pero también la capa de retardo y la capa de principio activo externa, pueden estar además respectivamente separadas por una capa intermedia. Además pueden estar presentes sobre la capa de principio activo externa todavía otros recubrimientos. La composición de tales capas intermedias o recubrimientos externos es conocida para el especialista, están constituidas por ejemplo por un aglutinante como en especial un polímero de celulosa hidrosoluble y dado el caso coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente inocuos. Es esencial que estas capas adicionales no influyan negativamente sobre las propiedades de liberación de los gránulos conforme a la invención. Conforme a la invención preferiblemente los gránulos que contienen principio activo no contienen sin embargo ninguna otra capa y constan del núcleo interno, de la capa de principio activo interna, de la capa de retardo y de la capa de principio activo externa.

Los gránulos de liberación retardada conforme a la invención con una capa de principio activo interna y una externa pueden comprimirse con coadyuvantes habituales farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido. Los

coadyuvantes para la fabricación de tales comprimidos MUPS son conocidos para el especialista, a este respecto puede remitirse p.ej. a la obra de referencia de Ritschel y Bauer-Brandl, "Die Tablette", editorial Edition Cantor, 2002, que se recoge por referencia. Por regla general para la fabricación de los comprimidos se utilizan cargas, aglutinantes y disgregantes, dado el caso también lubricantes, deslizantes y mezclas de los mismos. Por supuesto también pueden estar presentes saborizantes, colorantes y otros coadyuvantes. Preferiblemente los comprimidos conforme a la invención contienen además de los gránulos que contienen principio activo conforme a la invención también al menos una carga, más preferiblemente al menos una carga y al menos un disgregante, todavía más preferiblemente al menos una carga, al menos un disgregante y al menos un aglutinante. Preferiblemente están presentes igualmente lubricantes y deslizantes.

Como aglutinantes pueden mencionarse los mismos aglutinantes que se dieron a conocer anteriormente en relación con la capa que contiene principio activo interna.

Son cargas adecuadas por ejemplo lactosa, pudiendo ser indicada lactosa modificada o lactosa anhidra (NF), almidón, en especial almidón modificado (pregelatinizado), almidón nativo o mezclas de ambos, fosfato cálcico, en especial fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico dibásico no molido y fosfato dibásico anhidro, derivados de celulosa, celulosa, en especial celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, etc.

Por supuesto pueden utilizarse mezclas de distintas cargas.

Son dispersantes adecuados por ejemplo polivinilpirrolidona (PVPP), agar, almidón de patata, formaldehído-caseína, carboximetilaminopectina sódica, bentonita, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio altamente disperso o también pectina seca. Como en el caso de los aglutinantes y en el de las cargas naturalmente también en el caso de los disgregantes se utilizan mezclas de distintos disgregantes.

Reguladores de la fluencia adecuados son conocidos según la invención, pudiéndose tratar a este respecto por ejemplo de "Gleitol", talco, dióxido de silicio coloidal, sílice precipitada, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido láurico, alcohol estearílico, ácido palmítico, ácido behénico, ácido cáprico, Carbowax o Aerosil.

También son conocidos por el especialista lubricantes adecuados, pudiendo usarse también como lubricantes muchos compuestos que son adecuados como reguladores de fluencia. Son lubricantes adecuados por ejemplo estearato de calcio, ácido behénico, ácido esteárico, estearato de aluminio, alcohol estearílico, aceite de ricino hidrogenado, ácido palmítico, alcohol cetílico, talco, estearato de magnesio, ácido mioistínico, Lanette O, ácido láurico, leche desnatada en polvo, Gleitol, talcumina, ácido cáprico, Bolus Alba, almidón y polietilenglicoles, como Carbowax 6000.

Conforme a la invención preferiblemente los núcleos de los comprimidos MUPS presentan al menos 10%, más preferiblemente al menos 20% en peso, todavía más preferiblemente al menos 30% en peso, en especial al menos 40% en peso, por ejemplo al menos 50% en peso, de coadyuvantes habituales, representando el resto los gránulos que contienen principio activo. Los gránulos que contienen principio activo representan conforme a la invención preferiblemente sin embargo al menos 20% en peso, más preferiblemente al menos 30% en peso, de los núcleos de comprimido de los comprimidos MUPS.

De la siguiente Tabla puede tomarse nota de coadyuvantes preferidos y sus cantidades preferidas en los comprimidos MUPS, en tanto se utilice el correspondiente coadyuvante en el comprimido (el resto gránulos de principio activo)

Coadyuvante	preferiblemente	con especial preferencia	con la mayor preferencia
Cargas (20 a 90%, referido al peso del comprimido recubierto)	lactosa, celulosa, almidón, sales de fosfato, manitol, maltosa, maltodextrina, sorbitol, sacarosa	lactosa, celulosa, almidón, sales de fosfato	lactosa, celulosa
Aglutinantes (0,5 a 25%, referido al peso del comprimido recubierto)	dextrina, dextratos, dextrosa, derivados de celulosa, gelatina, gomas, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa	derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, almidón	polivinilpirrolidona, derivados de celulosa

Coadyuvante	preferiblemente	con especial preferencia	con la mayor preferencia
Disgregantes (1 a 25%, referido al peso del comprimido recubierto)	PVPP, agar, bentonita, carboximetilcelulosa, alginato sódico, almidón	PVPP, carboximetilcelulosa	PVPP, carboximetilcelulosa
Deslizantes (0,2 a 10%, referido al peso del comprimido recubierto)	estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de glicerilo, polietilenglicol, fumarato de estearilo y sodio, ácido esteárico, talco	estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, fumarato de estearilo y sodio	estearato de magnesio, aceite de ricino
Reguladores de fluencia (0,1 a 15%, referido al peso del comprimido recubierto)	dióxido de silicio coloidal, sílice precipitada, almidón, talco, ácido esteárico, ácido palmítico, celulosa en polvo	dióxido de silicio coloidal, sílice precipitada	dióxido de silicio coloidal
Colorantes (0,01 a 5%, referido al peso del comprimido recubierto)	FD&C y D&C azul, verde, naranja, rojo, violeta, amarillo, E 100 a 180	FD&C y D&C azul, verde, dióxido de titanio E 171, eritrosina E 127, azul patente E 131	dióxido de titanio E 171
otros coadyuvantes (0,1 a 10%, referido al peso del comprimido recubierto)	citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, propilenglicol, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, monoestearato de glicerina, triacetina, ácido esteárico	citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, monoestearato de glicerina, ácido esteárico	propilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo

5 Los núcleos de comprimido de los comprimidos MUPS están provistos de un recubrimiento habitual como los conocidos en el estado de la técnica. Este recubrimiento no debe tener ninguna influencia en la liberación de la hidromorfona, es por consiguiente por regla general hidrosoluble y basado en un aglutinante hidrosoluble como se ha descrito anteriormente en relación con la capa de principio activo interna y coadyuvantes y aditivos habituales. Como aglutinantes son nuevamente preferidos éteres de celulosa hidrosolubles como HPC, HPMC etc., así como p.ej. PVP. La aplicación de tales recubrimientos es conocida para el especialista, puede remitirse nuevamente a la obra de referencia "Die Tablette".

10 Los gránulos conforme a la invención se comprimen preferiblemente para formar comprimidos MUPS, pero por supuesto es también posible procesar los gránulos conforme a la invención para obtener cápsulas, sobrecitos u otras formas farmacéuticas adecuadas, como es conocido en el estado de la técnica.

La fabricación de los gránulos conforme a la invención se realiza por métodos habituales en el estado de la técnica.

La fabricación de los gránulos se realiza en 3 pasos:

1. Carga con principio activo de los núcleos

15 Los distintos coadyuvantes y el principio activo se disuelven/suspenden en disolvente/agente de suspensión. La solución/suspensión se pulveriza sobre los núcleos en un aparato de lecho fluidizado.

2. Retardo de los gránulos con principio activo

Los distintos coadyuvantes se disuelven/suspenden en disolvente/agente de suspensión. La solución/suspensión se pulveriza sobre los gránulos con principio activo en un aparato de lecho fluidizado.

20 3. Recubrimiento de los gránulos con principio activo retardantes con una capa de principio activo adicional

Los distintos coadyuvantes y el resto del principio activo se disuelven/suspenden en disolvente/agente de suspensión. La solución/suspensión se aplica sobre los gránulos de retardo en un aparato de lecho fluidizado.

También la compresión de los gránulos conforme a la invención para obtener los comprimidos MUPS se realiza de un modo y manera conocido en el estado de la técnica como sigue.

- 5 Los gránulos acabados se mezclan con otros coadyuvantes en un mezclador adecuado hasta que la mezcla es homogénea. Los tiempos de mezcla, pero también la distribución granulométrica de los distintos coadyuvantes, en especial de la carga, se ajustan adecuadamente por un especialista.

10 La llamada mezcla final se comprime después para formar comprimidos en una prensa de comprimidos. La velocidad de formación de los comprimidos y la presión de compresión de los núcleos de los comprimidos se ajustan adecuadamente por un especialista.

Los núcleos de los comprimidos se recubren entonces con un barniz no funcional. Los distintos coadyuvantes se disuelven/suspenden en disolvente/agente de suspensión. La solución/suspensión se pulveriza sobre los núcleos de los comprimidos en un aparato adecuado (máquina de recubrir con aire o máquina de recubrir con tambor).

15 El perfil de liberación de la hidromorfona a partir de los gránulos o comprimidos MUPS conforme a la invención es así como se describe en el estado de la técnica para las formulaciones de hidromorfona conocidas y a este respecto puede remitirse en especial al documento EP-A 548 448 y al EP-A 271 193, cuyo contenido dado a conocer se recoge en cuanto por referencia.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo para la fabricación de gránulos:

20 1. Se disuelve polietilenglicol con hidroxipropilmetilcelulosa e hidromorfona HCl en agua. Se suspende por separado talco en agua y después se vierte a la solución de hidromorfona. La suspensión resultante se pulveriza sobre gránulos de azúcar a una temperatura de producto de 39 - 45°C en un aparato de lecho fluidizado Glatt.

25 2. Se disuelve en etanol etilcelulosa junto con propilenglicol e hidroxipropilcelulosa. Además, puede suspenderse por separado talco en agua o etanol y añadirse a la solución de etilcelulosa. La solución/suspensión resultante se pulveriza sobre los gránulos con el principio activo hidromorfona HCl a una temperatura de producto de 39 - 50°C en un aparato de lecho fluidizado Glatt.

30 3. Se disuelve polietilenglicol con hidroxipropilmetilcelulosa e hidromorfona HCl en agua. Se suspende por separado talco en agua y después se vierte a la solución de hidromorfona. La suspensión resultante se pulveriza sobre los gránulos de retardo a una temperatura de producto de 39 - 45°C en un aparato de lecho fluidizado Glatt.

Ejemplo para la fabricación de de comprimidos MUPS:

1. Los gránulos fabricados se mezclan con celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal tamizado. A continuación se añade estearato de magnesio tamizado y la mezcla se mezcla adicionalmente.

35 2. La mezcla final se comprime en comprimidos. La velocidad de formación de los comprimidos se ajusta de modo que la mezcla final permanezca homogénea en el proceso de formación de los comprimidos. La presión de compresión se ajusta adecuadamente.

40 3. La suspensión de barnizado se prepara como sigue. Se disuelve hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol en agua. Se suspende por separado talco con dióxido de titanio en agua y después se vierte a la solución de hidroxipropilmetilcelulosa. La suspensión resultante se pulveriza sobre los núcleos de los comprimidos a una temperatura de producto de 39 - 45°C en una máquina de recubrir Glatt.

La presente invención se refiere preferiblemente a los siguientes objetos (1) a (13):

45 1. Comprimido con un núcleo de comprimido constituido por varios gránulos que contienen principio activo y uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente aceptables y al menos un recubrimiento aplicado sobre el núcleo del comprimido, presentando los gránulos que contienen principio activo como principio activo hidromorfona o una sal o solvato de la misma y la siguiente estructura:

a) un núcleo inerte,

b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa

hidrosoluble

- c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
 - d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.
- 5 2. Comprimido conforme a la reivindicación 1 que contiene el principio activo en una concentración en el intervalo de 2 a 30% en peso, referido al peso total del comprimido.
3. Comprimido conforme a la reivindicación 1 ó 2 en el que los coadyuvantes farmacéuticamente aceptables que se comprimen con los gránulos para dar el núcleo de comprimido se seleccionan de aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y mezclas de los mismos.
- 10 4. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones anteriores en el que está aplicado un recubrimiento sobre el núcleo del comprimido y este recubrimiento no es ninguna capa que retarde la liberación del principio activo.
5. Gránulo que contiene principio activo con el principio activo hidromorfona que presenta la siguiente estructura:
- a) un núcleo inerte,
 - b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa hidrosoluble
 - 15 c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
 - d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.
6. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 5 caracterizado porque la capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo contiene como agente de retardo etilcelulosa.
- 20 7. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 5 ó 6 caracterizado porque el contenido de hidromorfona en la capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte se encuentra en el intervalo de 2 mg a 80 mg.
8. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 7 caracterizado porque el contenido de hidromorfona en la otra capa de principio activo que está aplicada sobre la capa retardante de la liberación del principio activo se encuentra en el intervalo de 0,04 mg a 12 mg.
- 25 9. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado porque la capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte presenta un espesor en el intervalo de 10 μm a 200 μm .
10. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 9 caracterizado porque la otra capa de principio activo que está aplicada sobre la capa retardante de la liberación del principio activo presenta un espesor en el intervalo de 10 μm a 200 μm .
- 30 11. Gránulo que contiene principio activo con el principio activo hidromorfona que presenta la siguiente estructura:
- a) un núcleo inerte,
 - b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa hidrosoluble y
 - c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo.
- 35 12. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 11 caracterizado porque el núcleo inerte presenta un diámetro en el intervalo de 0,2 mm a 1,5 mm.
- 40 13. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 11 ó 12 caracterizado porque la capa de principio activo libera al menos el 90% del principio activo en el transcurso de 15 minutos, determinado por el método de agitación con paleta de la farmacopea de los EEUU (100 rpm en 900 ml de tampón acuoso, pH en el intervalo de 1,6 y 7,2 a 37°C).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido con un núcleo de comprimido constituido por varios gránulos que contienen principio activo y uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente aceptables y al menos un recubrimiento aplicado sobre el núcleo del comprimido, presentando los gránulos que contienen principio activo como principio activo hidromorfona o una sal o solvato de la misma y la siguiente estructura:
- a) un núcleo inerte,
 - b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa hidrosoluble
 - c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
 - 10 d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.
2. Comprimido conforme a la reivindicación 1 que contiene el principio activo en una concentración en el intervalo de 2 a 30% en peso, referido al peso total del comprimido.
3. Comprimido conforme a la reivindicación 1 ó 2 en el que los coadyuvantes farmacéuticamente aceptables que se comprimen con los gránulos para dar el núcleo de comprimido se seleccionan de aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y mezclas de los mismos.
- 15 4. Comprimido conforme a una de las reivindicaciones anteriores en el que está aplicado un recubrimiento sobre el núcleo del comprimido y este recubrimiento no es ninguna capa que retarde la liberación del principio activo.
5. Gránulo que contiene principio activo con el principio activo hidromorfona que presenta la siguiente estructura:
- a) un núcleo inerte,
 - 20 b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa hidrosoluble
 - c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo y
 - d) otra capa de principio activo sobre la capa retardante de la liberación del principio activo.
6. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 5 caracterizado porque la capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo contiene como agente de retardo etilcelulosa.
- 25 7. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 5 ó 6 caracterizado porque el contenido de hidromorfona en la capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte se encuentra en el intervalo de 2 mg a 80 mg.
8. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 7 caracterizado porque el contenido de hidromorfona en la otra capa de principio activo que está aplicada sobre la capa retardante de la liberación del principio activo se encuentra en el intervalo de 0,04 mg a 12 mg.
- 30 9. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizado porque la capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte presenta un espesor en el intervalo de 10 µm a 200 µm.
10. Gránulo que contiene principio activo conforme a una de las reivindicaciones 5 a 9 caracterizado porque la otra capa de principio activo que está aplicada sobre la capa retardante de la liberación del principio activo presenta un espesor en el intervalo de 10 µm a 200 µm.
- 35 11. Gránulo que contiene principio activo con el principio activo hidromorfona que presenta la siguiente estructura:
- a) un núcleo inerte,
 - 40 b) una capa de principio activo aplicada sobre el núcleo inerte que presenta hidroxipropilmetilcelulosa hidrosoluble y
 - c) una capa aplicada sobre la capa de principio activo que retarda la liberación del principio activo.
12. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 11 caracterizado porque el núcleo inerte presenta un diámetro en el intervalo de 0,2 mm a 1,5 mm.

13. Gránulo que contiene principio activo conforme a la reivindicación 11 ó 12 caracterizado porque la capa de principio activo libera al menos el 90% del principio activo en el transcurso de 15 minutos, determinado por el método de agitación con paleta de la farmacopea de los EEUU (100 rpm en 900 ml de tampón acuoso, pH en el intervalo de 1,6 y 7,2 a 37°C).