

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 591**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010 E 10189170 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2446882**

54 Título: **Medicamento con el principio activo hidromorfona con estabilidad al almacenamiento mejorada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2014

73 Titular/es:

**ACINO PHARMA AG (100.0%)
Birsweg 2
4253 Liesberg, CH**

72 Inventor/es:

**ZINGRAFF, MARC y
LÜTOLF, WALTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 444 591 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

Medicamento con el principio activo hidromorfona con estabilidad al almacenamiento mejorada

La presente invención se refiere a medicamentos con una o varias partículas que contienen principio activo para administración del principio activo hidromorfona. Las partículas retardan la liberación del principio activo. El medicamento y partículas según la invención presentan una excelente estabilidad al almacenamiento.

Los medicamentos con el principio activo hidromorfona son conocidos desde hace tiempo. Es igualmente conocido administrar hidromorfona mediante formulaciones de retardo en las que el principio activo se libera lentamente a lo largo de un periodo prolongado de acuerdo con un perfil de liberación determinado. Dichos medicamentos se describen ya, por ejemplo, en el documento EP-A 0.271.193. Este documento da a conocer, por ejemplo, comprimidos en los que está formulado clorhidrato de hidromorfona en una matriz retardante. El documento da a conocer igualmente de forma general que el medicamento puede presentarse como partículas que están dotadas de un recubrimiento de película controlador de la liberación. El recubrimiento de película se elige de modo que se consiga un perfil de liberación *in vitro* determinado. El documento no da a conocer problemas de estabilidad para el principio activo clorhidrato de hidromorfona, no se mencionan agentes antioxidantes.

El documento EP-A 0.548.448 da a conocer generalmente que en formulaciones de retardo en las que el principio activo se presenta como recubrimiento sobre un núcleo inerte, puede llegarse a problemas de estabilidad cuando el recubrimiento se aplica a partir de un sistema acuoso. Se indican como ejemplos de dichas formulaciones de retardo también formulaciones con el principio activo hidromorfona y la mayoría de ejemplos del documento se refieren a hidromorfona. Para solucionar estos problemas de estabilidad, el documento propone someter a los núcleos recubiertos a una reacción de endurecimiento especial. No se mencionan agentes antioxidantes.

El documento US 5.866.164 da a conocer medicamentos con un opiáceo y un antagonista de opiáceos. Los medicamentos presentan dos capas, una capa en la que se encuentra la hidromorfona y otra capa que contiene el antagonista de opiáceos. Junto con el antagonista de opiáceos, puede estar formulado un agente antioxidante. No se informa en el documento de problemas de estabilidad de la hidromorfona, la hidromorfona no se formula tampoco con un agente antioxidante.

El documento US 2008/0020032 da a conocer un procedimiento para evitar la adición a medicamentos con opiáceos, entre otros también hidromorfona. No se informa de problemas de estabilidad de la hidromorfona en los medicamentos. En ninguno de los ejemplos del documento se formula hidromorfona con un agente antioxidante.

Puede deducirse una divulgación similar también de los documentos US 2007/0104789 y US 2010/0047345. En ninguno de estos documentos se informa de problemas de estabilidad de la hidromorfona durante el almacenamiento de un medicamento, y en ninguno de estos documentos se formula la hidromorfona con un agente antioxidante.

Los documentos US 5.914.131 y US 2010/0028389 se refieren a medicamentos con el principio activo hidromorfona que son sistemas osmóticos. Como se desprende de la figura 3 de estos documentos, las composiciones de principio activo y una composición expandible se encuentran en disposición de doble capa. La composición expandible contiene un osmopolímero, un agente osmótico (osmoagente) y eventualmente un agente antioxidante. No se informa de problemas de estabilidad de la hidromorfona en el almacenamiento del medicamento, y la hidromorfona no se formula tampoco en mezcla con un agente antioxidante.

El documento WO 2009/059701 da a conocer comprimidos de retardo con el principio activo hidromorfona. Los comprimidos de retardo contienen aglomerados en los que un núcleo inerte está recubierto con una capa de principio activo que contiene hidromorfona. Sobre este recubrimiento, se aplica un recubrimiento retardante y de este modo se produce un producto intermedio para la preparación del producto final. A partir del producto intermedio, se prepara el producto final aplicando sobre el recubrimiento retardante de nuevo un recubrimiento de liberación rápida con el principio activo hidromorfona. Los aglomerados así preparados pueden comprimirse particularmente hasta los comprimidos denominados "MUPS". Tampoco en el documento WO 2009/059701 se encuentra ninguna indicación de una posible inestabilidad de la hidromorfona en el almacenamiento, y la hidromorfona no se formula junto con un agente antioxidante.

Los inventores de la presente solicitud han encontrado ahora que en los medicamentos descritos en el estado de la técnica con el principio activo hidromorfona en el núcleo y un recubrimiento de retardo aplicado sobre el mismo, aparece un problema de estabilidad en el almacenamiento. Particularmente, se llega ya en las primeras semanas después de la preparación del correspondiente medicamento a una degradación indeseada del principio activo.

Era objetivo de la invención poner a disposición un medicamento que presentara una estabilidad al almacenamiento esencialmente mejorada y en el que particularmente también en las primeras semanas de almacenamiento no se llegara a una degradación del principio activo.

Este objetivo se consigue mediante el objeto de las reivindicaciones.

La consecución del objetivo se basa en el sorprendente hallazgo de que, al contrario de como se supone en el estado de la técnica, la hidromorfona, así como las sales de la misma y solvatos de la misma en formulaciones de retardo que contienen partículas recubiertas con un núcleo que contiene principio activo, son sensibles a la oxidación. Después de haber encontrado sorprendentemente que la baja estabilidad al almacenamiento de la hidromorfona en formulaciones conocidas es atribuible a la sensibilidad de la hidromorfona ante el oxígeno del aire, pudo resolverse el problema de estabilidad poniendo a disposición formulaciones en las que la hidromorfona está dispuesta mezclada con un agente antioxidante en el núcleo de una partícula con un recubrimiento de retardo. De este modo, se ponen a disposición medicamentos con una excelente estabilidad al almacenamiento.

La presente invención pone a disposición en una forma de realización preferida una partícula que contiene principio activo con liberación retardada del principio activo que presenta la siguiente configuración:

- a) un aglomerado inerte,
- b) una capa de principio activo que contiene el principio activo en mezcla con el agente antioxidante aplicada sobre el aglomerado inerte y,
- c) un recubrimiento de retardo aplicado sobre la capa de principio activo, que retarda la liberación del principio activo y que preferiblemente se encuentra directamente sobre la capa de principio activo,

en la que la capa de principio activo contiene hidromorfona o la sal de la misma o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable en mezcla con el agente antioxidante ácido ascórbico o una sal o un éster del mismo.

En una forma de realización preferida alternativa, las partículas que contienen principio activo presentan un núcleo que es un aglomerado de extrusión en el que el principio activo se presenta en mezcla con un agente de esferificación y un agente antioxidante. El núcleo está recubierto con un recubrimiento de retardo que retarda la liberación del principio activo.

La invención pone a disposición igualmente un medicamento para administración oral con al menos una de dichas partículas que contienen principio activo, preferiblemente varias, así como también un procedimiento para la fabricación de las partículas y el uso del medicamento para el tratamiento de dolores crónicos.

Las partículas según la invención, y por ello también el medicamento según la invención, contienen como principio activo hidromorfona. Preferiblemente, la hidromorfona es el único principio activo que está presente en las partículas según la invención y el medicamento según la invención. El principio activo está contenido en el medicamento según la invención preferiblemente a una concentración en el intervalo de 0,5 a 20% en peso, particularmente en el intervalo de 1 a 10% en peso, referido al peso total del medicamento, con especial preferencia en el intervalo de 1,5 a 5,0% en peso. Preferiblemente, el medicamento según la invención contiene hidromorfona o una sal o solvato de la misma en el intervalo de 1 a 100 mg, particularmente en el intervalo de 2 a 50 mg, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 40 mg, por ejemplo en el intervalo de 2 a 30 mg, lo más preferiblemente en el intervalo de 2 a 24 mg.

Según la invención, una partícula que contiene principio activo presenta preferiblemente un contenido de principio activo en el intervalo de 1 a 40% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 30% en peso, particularmente en el intervalo de 2 a 10% en peso, referido al peso del núcleo que contiene el principio activo (por ejemplo, aglomerado inerte + capa de principio activo o aglomerado de extrusión).

El principio activo se presenta preferiblemente como clorhidrato, pero puede presentarse también como otra sal o solvato o como solvato de una sal o como base libre. Cuando en el marco de esta solicitud se habla de contenido de principio activo, se refiere este siempre al peso de la sal o del solvato, en caso de utilizarse una sal o solvato. Se entiende por solvato del principio activo también un solvato de la sal del principio activo.

Puede usarse como agente antioxidante un agente antioxidante farmacéuticamente aceptable conocido cualquiera, por ejemplo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, vitamina E, ácido sórbico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, etc. Preferiblemente, el agente antioxidante según la invención es hidrosoluble. El agente antioxidante especialmente preferido según la invención es ácido ascórbico, particularmente ácido L-(+)-ascórbico (vitamina C) de origen natural. Se prefieren igualmente según la invención como agentes antioxidantes las sales de ácido ascórbico, por ejemplo ascorbato de calcio o también ésteres de ácido ascórbico como palmitato de ascorbilo.

Según la invención, el medicamento presenta preferiblemente un contenido de agente antioxidante en el intervalo de 0,1 a 5 mg, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 3 mg, particularmente en el intervalo de 0,1 a 2 mg.

Según la invención, una partícula que contiene principio activo según la invención presenta preferiblemente un contenido de agente antioxidante en el intervalo de 0,01 a 30% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 20% en peso, particularmente en el intervalo de 0,05 a 10% en peso, como por ejemplo en el intervalo de 0,05 a 0,5% en peso, referido al peso del núcleo (por ejemplo, aglomerado inerte + capa de principio activo o aglomerado de extrusión).

Los datos cuantitativos anteriores para agente antioxidante se refieren a la cantidad de agente antioxidante en las partículas.

5 Según la invención, se prefiere en el medicamento, y por ello también en la partícula que contiene principio activo, que la relación en peso de hidromorfona o la sal o solvato de la misma a agente antioxidante esté en el intervalo de 100:1 a 1:1, más preferiblemente en el intervalo de 70:1 a 5:1, aún más preferiblemente en el intervalo de 40:1 a 5:1.

En una forma de realización preferida según la invención, el núcleo son partículas de un aglomerado inerte que presenta una capa de principio activo.

10 En esta forma de realización, los núcleos que contienen principio activo según la invención presentan un aglomerado inerte. Dichos aglomerados inertes son conocidos en el estado de la técnica y se comercializan por ejemplo como Non-Pareil en distintos tamaños. Como ejemplo, puede citarse aquí el producto Non-Pareil 18-20 (malla). Generalmente, dichos aglomerados inertes presentan un diámetro en el intervalo de 0,2 mm a 2,5 mm, particularmente en el intervalo de 0,2 mm a 1,5 mm. Son conocidos también con la referencia "núcleos neutros". Frecuentemente, se usan núcleos de azúcar o núcleos de celulosa microcristalina como núcleos neutros, pero también son conocidos otros núcleos neutros en el mundo científico.

15 Según la invención, se encuentra sobre los aglomerados inertes una capa de principio activo en la que el principio activo, es decir la hidromorfona o la sal o solvato de la misma, en mezcla con un agente antioxidante y con uno o varios aglutinantes, se aplica como recubrimiento sobre el núcleo inerte. Este recubrimiento es preferiblemente no retardante, es decir, se libera rápidamente el principio activo del mismo, es decir, al menos un 90% al cabo de 15 minutos, determinado según el procedimiento de paletas de la Farmacopea de EE.UU. (100 rpm en 900 ml de tampón acuoso, pH en el intervalo de 1,6 a 7,2 a 37°C). A menos que se indique otra cosa, todos los datos de liberación citados en esta solicitud se refieren a liberaciones *in vitro*, que se obtienen según este procedimiento de la Farmacopea de EE.UU.

20 Esta capa que contiene principio activo, que se encuentra sobre el aglomerado inerte, se designa en el marco de esta solicitud como capa de principio activo. La capa de principio activo contiene en general un aglutinante, el principio activo en mezcla con un agente antioxidante y puede contener otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables habituales. Dichas sustancias son conocidas por el especialista.

30 Son aglutinantes adecuados, por ejemplo, polímeros hidrosoluble de baja viscosidad, particularmente hidroxialquilcelulosas inferiores hidrosolubles como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Son otros aglutinantes adecuados copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, gelatinas, goma arábica, goma guar (Guar Gum), metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, goma de tragacanto, polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), polivinilalcohol así como geles inorgánicos, pero también dextrina, alginato de sodio, pectina, etc. Según la invención, se trata preferiblemente en el aglutinante de hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.

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

40 En una segunda forma de realización preferida según la invención, el núcleo de la partícula según la invención es un aglomerado de extrusión. El aglomerado de extrusión contiene el principio activo, un agente antioxidante, un agente de esferificación y eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables. Dichos aglomerados de extrusión son conocidos por el especialista. Contienen un agente de esferificación porque el aglomerado de extrusión se esferifica después de la extrusión, antes de dotarse con un recubrimiento de retardo. El agente de esferificación confiere al aglomerado de extrusión la plasticidad necesaria para que durante el proceso de esferificación no se fraccione ni se degrade de otra manera. El agente de esferificación preferido es celulosa microcristalina. El aglomerado de extrusión se designa también como esferoide.

45 El contenido de agente de esferificación, particularmente celulosa microcristalina, en el aglomerado de extrusión está preferiblemente en el intervalo de 40-90% en peso, particularmente de 60-85% en peso, más preferiblemente de 65-80% en peso.

50 Además del agente de esferificación, el aglomerado de extrusión puede presentar otros coadyuvantes y aditivos habituales como es conocido en el estado de la técnica, particularmente uno o varios aglutinantes como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y povidona y eventualmente cargas como manita, sacarosa, Kollidon, etc. El aglutinante y la carga son habitualmente hidrosolubles.

Los aglomerados de extrusión presentan preferiblemente un factor de forma $\leq 1,4$. El factor de forma da la desviación de una partícula de la forma esférica. Se define como $\text{perímetro} \times \text{volumen} / (4\pi \times \text{superficie})$, en donde perímetro y superficie se refieren a una sección transversal de la partícula. Se prefiere un factor de forma $\leq 1,3$, más preferiblemente $\leq 1,2$, particularmente $\leq 1,1$. En una esfera ideal, el factor de forma asciende a 1.

55 Según la invención, sobre el núcleo de la partícula se encuentra el recubrimiento de retardo que controla la liberación del principio activo. Dichos recubrimientos de retardo son conocidos en el estado de la técnica, y pueden

remitirse nuevamente, por ejemplo, a los documentos EP-A 0.271.193, EP-A 0.553.392 o WO 2009/059701. Este recubrimiento de retardo puede estar compuesto, por ejemplo, por un polímero no hidrosoluble o por una mezcla de varios polímeros no hidrosolubles, por ejemplo, por una mezcla de los productos Eudragit RL y RS.

5 En general, el recubrimiento de retardo presenta sin embargo una mezcla de componentes no hidrosolubles e hidrosolubles. Como componentes hidrosolubles adecuados, se tienen en consideración en principio todos aquellos polímeros hidrosolubles que se han citado previamente como aglutinantes para la capa de principio activo interna. Con especial preferencia, se usa como componente hidrosoluble, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa u otra celulosa hidrosoluble o polivinilpirrolidona o un material similar. Como componente no hidrosoluble, puede usarse, por ejemplo, una cera sola o en mezcla con un alcohol graso, celulosa no hidrosoluble, particularmente etilcelulosa, 10 o un polimetacrilato adecuado, por ejemplo un producto de la serie Eudragit®. Dichos materiales son conocidos y se describen, además de en los documentos anteriormente citados, por ejemplo también en el documento EP-A 0.722.730. También es conocido el mezclado de los componentes no hidrosolubles con los componentes hidrosolubles realizado como en el estado de la técnica. El recubrimiento de retardo aplicado sobre la capa de principio activo puede contener otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables habituales, como colorantes, plastificantes como sebacato de dibutilo, etc.

Mediante el uso de las partículas según la invención, se alcanza un perfil de liberación ventajoso y una liberación ventajosa de hidromorfona.

La capa de principio activo tiene preferiblemente un grosor en el intervalo de 5 µm a 200 µm, más preferiblemente en el intervalo de 5 µm a 100 µm.

20 Los aglomerados de extrusión tienen preferiblemente un diámetro en el intervalo de 0,2 mm a 2,6 mm, particularmente en el intervalo de 0,4 mm a 1,8 mm.

El recubrimiento de retardo tiene preferiblemente un grosor en el intervalo de 5 µm a 200 µm, más preferiblemente en el intervalo de 5 µm a 100 µm.

25 Las partículas según la invención tienen preferiblemente un diámetro en el intervalo de 200 a 3000 µm, más preferiblemente en el intervalo de 500 a 2000 µm. Según la invención, es posible que las partículas presenten, además de las capas descritas, otras capas. Por ejemplo, el aglomerado inerte y la capa de principio activo, la capa de principio activo y el recubrimiento de retardo o también el aglomerado de extrusión y el recubrimiento de retardo pueden estar separados respectivamente por una capa intermedia. Además, pueden estar presentes sobre el recubrimiento de retardo otros recubrimientos. La composición de dichas capas intermedias o recubrimientos 30 externos es conocida por el especialista, están compuestas por ejemplo por un aglutinante como particularmente un polímero celulósico hidrosoluble y eventualmente coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente inocuos habituales. Es esencial que estas capas adicionales no influyan negativamente en las propiedades de liberación de las partículas según la invención. Según la invención, las partículas que contienen principio activo no contienen preferiblemente sin embargo capas adicionales y están compuestas, por ejemplo, por el aglomerado inerte, la capa de principio activo y el recubrimiento de retardo, o por el aglomerado de extrusión y el recubrimiento de retardo.

35 Según la invención, es igualmente posible, aunque no preferible, que las partículas presenten también una capa de principio activo externa, como se describe en el documento WO 2009/059701.

40 Las partículas según la invención pueden procesarse directamente o con coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables habituales hasta un medicamento para administración oral. Preferiblemente, el medicamento según la invención se convierte en primer lugar en una forma farmacéutica unitaria que sea adecuada y habitual para administración oral. Son formas farmacéuticas unitarias adecuadas, por ejemplo, sobrecitos, bolsas tubulares, cápsulas o comprimidos. Se prefieren según la invención cápsulas, entendiéndose por cápsulas particularmente cápsulas de hipromelosa. Preferiblemente, una cápsula contiene de 10 a 1200 mg de partículas, más preferiblemente de 20 a 750 mg de partículas según la invención.

45 Para ello, las partículas según la invención pueden transferirse por ejemplo directamente y sin otros coadyuvantes ni aditivos a un sobrecito o una cápsula, o pueden mezclarse en primer lugar con coadyuvantes y aditivos adecuados y a continuación rellenar con ellas por ejemplo un sobrecito o una cápsula o comprimirse hasta un comprimido. Los coadyuvantes y aditivos adecuados son conocidos por el especialista y se describen, por ejemplo, en la Farmacopea europea. Son coadyuvantes posibles, por ejemplo, disgregantes, antiadherentes, cargas, aglutinantes, aditivos para 50 mejorar la fluidez, lubricantes, agentes reguladores del flujo y/o tensioactivos.

Por supuesto, pueden estar presentes igualmente también sustancias saborizantes, colorantes y otros coadyuvantes en el medicamento según la invención. Preferiblemente, los medicamentos según la invención contienen, cuando se trata de comprimidos, además de las partículas que contienen principio activo según la invención, al menos una carga, más preferiblemente al menos una carga y al menos un disgregante, aún más preferiblemente al menos una carga, al menos un disgregante y al menos un aglutinante. preferiblemente están presentes igualmente lubricantes y 55 deslizantes.

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

5 Son cargas adecuadas, por ejemplo, lactosa, pudiendo citarse la lactosa modificada o anhidra (NF), almidón, particularmente almidón modificado (pregelatinizado), almidón nativo o mezclas de ambos, fosfato de calcio, particularmente fosfato de calcio dibásico, dibásico no triturado y dibásico anhidro, derivados de celulosa, celulosa, particularmente celulosa microcristalina, manífa, sorbita, etc.

Por supuesto, pueden usarse mezclas de distintas cargas.

10 Son disgregantes adecuados, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVPP), agar, almidón de patata, formaldehído-caseína, carboximetilamilopectina de sodio, bentonita, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, PVP reticulado, dióxido de silicio de alta dispersión o también pectina seca. Como en los aglutinantes y en las cargas, pueden usarse por supuesto también en los disgregantes mezclas de distintos disgregantes.

Los agentes reguladores del flujo adecuados son conocidos según la invención, en este sentido puede tratarse de "gleitol", talco, dióxido de silicio coloidal, sílice precipitada, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido láurico, alcohol esterarílico, ácido palmítico, ácido behénico, ácido cáprico, Carbowax® o Aerosil®.

15 Son también conocidos por el especialista lubricantes adecuados, pudiéndose usar muchos compuestos que son adecuados como agentes reguladores del flujo también como lubricantes. Son lubricantes adecuados, por ejemplo, estearato de calcio, ácido behénico, ácido esteárico, estearato de aluminio, alcohol esterarílico, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado, ácido palmítico, alcohol cetílico, talco, estearato de magnesio, ácido mirístico, Lanette® O, ácido láurico, leche en polvo desnatada, gleitol, talco, ácido cáprico, caolín, almidón y polietilenglicoles
20 como Carbowax® 6000.

La preparación de las partículas según la invención se realiza de modo habitual.

25 En la preparación de la forma de realización en la que un aglomerado inerte se dota con una capa de principio activo y una capa de retardo, se incorporan en primer lugar los constituyentes de la capa de principio activo, por ejemplo hidromorfona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antioxidante, un aglutinante y eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables a un disolvente adecuado. En este sentido, puede procurarse en primer lugar la hidromorfona o la sal farmacéuticamente aceptable en mezcla con un agente antioxidante al disolvente y a continuación añadirse el aglutinante y eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, pueden introducirse en primer lugar el aglutinante y eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables en un disolvente, seguido de la adición
30 de hidromorfona y un agente antioxidante. Además, pueden añadirse hidromorfona, un agente antioxidante, un aglutinante y eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables al mismo tiempo al disolvente. La mezcla se homogeneiza a continuación. El disolvente se presenta aquí preferiblemente en exceso.

35 Se prefiere disolver todos los constituyentes en el disolvente, de modo que se genere una solución que se usa como solución de pulverización. Sin embargo, también es posible que uno o varios constituyentes no sean solubles o no totalmente en el disolvente. En este caso, se genera una suspensión que se usa como suspensión de pulverización.

40 El valor de pH de la solución de pulverización o suspensión de pulverización puede reducirse a continuación eventualmente mediante la adición de ácido adecuada a pH 1,5 a pH 5,5. Es adecuado como ácido para ello cualquier ácido farmacéuticamente aceptable o cualquier ácido que dé como resultado una sal farmacéuticamente aceptable en la neutralización de hidromorfona. Por ejemplo, son adecuados para ello ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido acético.

Son adecuados como disolventes adecuados para la preparación de la solución de pulverización o suspensión de pulverización todos los disolventes farmacéuticamente aceptables y suficientemente volátiles que disuelvan hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en cantidad suficiente. Como disolvente especialmente preferido con este fin, se usa agua, particularmente agua desmineralizada.

45 En una etapa de trabajo separada, se pulveriza la solución de pulverización o suspensión de pulverización en un aparato de lecho fluidificado sobre el aglomerado inerte. La temperatura de proceso preferida en esta etapa de trabajo se encuentra entre 30 y 60°C, con especial preferencia entre 35 y 50°C.

50 El recubrimiento del aglomerado neutro con la capa de principio activo puede realizarse en aparatos de lecho fluidificado habituales, por ejemplo con una boquilla de pulverización dispuesta en la parte inferior, por ejemplo en un Ventilus® de Innojet. Los núcleos que contienen principio activo obtenidos se tamizan preferiblemente al tamaño de partícula deseado.

La separación de los núcleos que contienen principio activo de los tamaños de partícula deseados se realiza en tamices vibratorios habituales, por ejemplo en JEL-FIX 50 de J. Engelsmann AG. Preferiblemente, se realiza el proceso de tamizado de modo que los núcleos que contienen principio activo obtenidos presenten un tamaño de

partícula (valor de D50) en el intervalo de 100 a 3000 μm , más preferiblemente en el intervalo de 500 a 2000 μm . Con este fin, puede usarse por ejemplo un conjunto de tamices con anchura de malla de 1,250 mm.

5 El tamaño de partícula de los núcleos que contienen principio activo puede determinarse, por ejemplo, mediante análisis de tamiz, por ejemplo usando un dispositivo Retsch® AS 2000, pudiendo darse una amplitud de 1,5 mm, un intervalo de 3 minutos y una pesada de muestra de 50 g como condiciones de medida ejemplares.

10 Los núcleos que contienen principio activo se dotan con un recubrimiento de retardo. Esto se realiza preferiblemente en el mismo dispositivo y esencialmente en las mismas condiciones que la aplicación de la capa de principio activo sobre los aglomerados inertes. Preferiblemente, se incorpora una mezcla de un polímero no hidrosoluble y un polímero hidrosoluble, así como eventualmente plastificantes y, eventualmente, otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables, en un disolvente adecuado. Como disolvente adecuado, es adecuado un disolvente farmacéuticamente aceptable y suficientemente volátil que pueda disolver o suspender estos compuestos en cantidad suficiente. Como disolvente especialmente preferido con este fin, se usa etanol.

15 Los núcleos que contienen principio activo obtenidos con el recubrimiento de retardo se tamizan preferiblemente al tamaño de partícula deseado. Este proceso de tamizado se realiza preferiblemente en el mismo dispositivo y esencialmente en las mismas condiciones que la separación de núcleos que contienen principio activo sin recubrimiento de retardo.

20 En la forma de realización según la invención en la que el núcleo de las partículas es un aglomerado de extrusión, las partículas pueden prepararse de modo conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, se disponen los constituyentes del aglomerado de extrusión en un mezclador intensivo y se mezclan. A continuación, se granula la masa con adición de un líquido de granulación adecuado, por ejemplo agua desmineralizada, y entonces se extruye. Como alternativa, pueden mezclarse los constituyentes del aglomerado de extrusión, por ejemplo también en un mezclador de sedimentación, a continuación humedecerse y extruirse la mezcla directamente en un extrusor. En ambos casos, se esferificaron los filamentos extruidos aún húmedos en un esferificador adecuado al factor de forma deseado $\leq 1,4$.

25 Los aglomerados de extrusión obtenidos pueden tamizarse y dotarse con un recubrimiento de retardo, como se ha descrito anteriormente en principio en la forma de realización con el aglomerado neutro recubierto. Las correspondientes formas de realización son válidas también para los aglomerados de extrusión.

30 En una forma de realización preferida según la invención, se rellenan con las partículas según la invención entonces cápsulas de hipromelosa, por ejemplo de tamaño 4. El relleno puede realizarse con máquinas de relleno conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo con Bosch GKF 701, Robert Bosch GmbH.

35 Según la invención, es especialmente ventajoso que el medicamento según la invención, y particularmente las cápsulas según la invención, presenten una uniformidad de masa excelente que se encuentre en el intervalo de 95-105% del contenido medio, preferiblemente en el intervalo de 98-102% del contenido medio, con especial preferencia en el intervalo de 99-101% del contenido medio. La uniformidad de masa se determina según la PH Eur. 6.0 apartado 2.9.5.

Para el envasado del medicamento según la invención, pueden usarse por ejemplo envases de tipo blíster de PVC-PVDC, envases de tipo blíster de aluminio a prueba de niños o botes Rexam.

Los siguiente ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

40 Se disuelven 400 g de clorhidrato de hidromorfona, 20 g de ácido ascórbico y 75 g de hipromelosa (Pharmacoat 606, compañía Shin-Etsu, viscosidad aparente 4,8-7,2 mPas) en 1,7 kg de agua desmineralizada y se incorporan a un aparato de lecho fluidificado de la compañía Innojet que presenta una boquilla de pulverización en la parte inferior. Se añaden 7,4 kg de bolitas de azúcar de 850-1000 μm (Pharm-a-spheres, compañía Werner, 90% en el intervalo de 850-1000 μm) al aparato de lecho fluidificado y se precalientan a una temperatura de 40 a 50°C. En el aparato, se pulveriza la solución de pulverización sobre las bolitas de azúcar precalentadas, manteniéndose la temperatura en el intervalo de 35 a 50°C, hasta alcanzar la cantidad de recubrimiento deseada. En caso necesario, puede trabajarse por lotes. Los núcleos obtenidos se tamizan (1,250 mm).

50 A continuación, se prepara la solución para el recubrimiento de retardo de los núcleos. Para ello, se disuelven 128 g de sebacato de dibutilo, 192 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF Pharm, compañía Hercules) y 640 g de etilcelulosa (Aqualon® N 14, compañía Hercules, viscosidad aparente 11,2-16,8 mPas) consecutivamente en 8,6 kg de etanol anhidro. Los núcleos recubiertos con la capa de principio activo se precalientan a una temperatura de 40 a 45°C en el aparato de lecho fluidificado. Se pulveriza a continuación la solución para el recubrimiento de retardo sobre los núcleos precalentados, manteniéndose la temperatura en el intervalo de 35 a 50°C. En este sentido, se generan las partículas según la invención. Mediante el grosor de capa, puede ajustarse el perfil de liberación de las partículas.

ES 2 444 591 T3

Las partículas así recubiertas con etilcelulosa se tamizan a través de un tamiz de 1,250 mm y se rellenan con ellas cápsulas de hipromelosa.

Las partículas indicadas en la siguiente tabla 1 se prepararon de este modo (todos los datos numéricos se refieren a mg, a menos que se indique expresamente otra cosa).

5

Tabla 1

Constituyente	Función	1(a)	1(b)	1(c)	1(d)	1(e)
Núcleos						
Aglomerados neutros 850-1000 [mg]	Portador	133,65	133,65	185,13	74,05	296,20
HCl de hidromorfona [mg]	Principio activo	7,20	7,20	10,00	4,00	16,00
Pharmacoat 606 (hipromelosa) [mg]	Aglutinante	1,35	1,35	188	0,75	3,00
Ácido ascórbico [mg]	Agente antioxidante	-	-	0,50	0,20	1,60
Partículas						
Aqualon® EC N 14 (etilcelulosa) [mg]	Agente de retardo	11,52	11,52	16,00	6,40	25,60
Klucel® EF (hidroxipropilcelulosa) [mg]	Formador de poros	3,46	3,46	4,80	1,92	7,68
Sebacato de dibutilo [mg]	Plastificante	2,30	2,30	3,20	1,28	5,12
Cápsula						
Gelatina	Cápsula	1 pieza				
HPMC	Cápsula		1 pieza	1 pieza	1 pieza	1 pieza
Cantidad total por cápsula [mg]		197,5	197,5	283,5	126,6	556,4

Los ejemplos 1(a) y 1(b) son ejemplos comparativos.

Ejemplo 2

10

Se rellenan las cápsulas del ejemplo 1 en envases de tipo blíster (blíster de Alu/PVC/PVDC o blíster dúplex) o en botes Rexam con secante y se sometieron a un ensayo de almacenamiento en condiciones de estrés. Los resultados se resumen en la Tabla 2 siguiente. Todos los datos numéricos son porcentajes de principio activo, referidos a 100% de contenido de principio activo.

Tabla 2

Ejemplo	Envase	T/HR	T/HR	T/HR	Tiempo almacenamiento de	Valor partida de
		25°C/60%	30°C/65%	40°C/75%		
1(a)	Blíster dúplex	96,99	96,37	95,07	1 mes	99,69
		98,20	97,60	95,66	3 meses	
1(a)	Bote Rexam	98,16	97,82	98,05	1 mes	99,69
1(a)	Blíster de Alu/PVC/PVDC	96,76	97,48	94,79	1 mes	99,69
1(b)	Bote Rexam	98,02	97,93	93,98	1 mes	99,69
1(b)	Blíster de Alu/PVC/PVDC	98,30	97,31	95,55	1 mes	99,69

ES 2 444 591 T3

Ejemplo	Envase	T/HR	T/HR	T/HR	Tiempo almacenamiento de	Valor de partida de
		25°C/60%	30°C/65%	40°C/75%		
1(c)	Blíster dúplex	102,56	104,27	101,89	1 mes	103,42
		102,85	104,28	103,41	3 meses	
		105,43	103,20	100,85	6 meses	
1(d)	Bote Rexam	101,7	102,3	99,6	6 meses	102,7
		100,6	101,1	100,2	9 meses	
1(d)	Blíster de Alu/PVC/PVDC	98,4	-	100,6	3 meses	98,7
		100,7	-	101,1	18 meses	

Además, se mostró que las muestras en las que el principio activo no se formuló con un agente antioxidante, presentan ya después de almacenamiento durante 1 mes un contenido de impurezas desconocidas que se cataloga por muchas agencias reguladoras de medicamentos como crítico, a saber particularmente con almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa. Además, apareció en las muestras sin agente de oxidación a largos tiempos de almacenamiento un ligero amarilleamiento del medicamento.

En conjunto, resulta evidente a partir de los datos anteriores que los medicamentos según la invención en los que la capa de principio activo de los núcleos que contienen principio activo contienen el principio activo en mezcla con un agente antioxidante, presentan una estabilidad al almacenamiento esencialmente mejorada, a saber durante un periodo de hasta 18 meses, también en condiciones de estrés. Por el contrario, en medicamentos que no contienen agente antioxidante, aparecía en general ya después de un mes una degradación considerable del principio activo. Esto es especialmente sorprendente, ya que en el estado de la técnica en las formas farmacéuticas sólidas no se encuentra ninguna referencia a la posible sensibilidad de la hidromorfona frente al oxígeno del aire o al uso de agentes antioxidantes para la estabilización de la hidromorfona.

Ejemplo 3

Se dispusieron los constituyentes de los aglomerados de extrusión como se dan en la Tabla 3 en un mezclador intensivo y se mezclaron durante 5 minutos, hasta generar una mezcla homogénea. Se granularon las mezclas con suficiente agua desmineralizada y a continuación se extruyó. Se incorporaron los cordones extruidos aún húmedos a un esferificador y se esferificaron a un factor de forma $\leq 1,4$.

A partir de los constituyentes dados en la Tabla 3 para la capa de retardo, se preparó correspondientemente al ejemplo 1 una solución de recubrimiento y se recubrieron así los aglomerados de extrusión análogamente a las instrucciones del ejemplo 1. Se secaron las partículas obtenidas, se rellenaron con ellas cápsulas de HPMC y se envasaron como se indica en la tabla 3.

Tabla 3

	Ejemplo 3a	Ejemplo 3b	Ejemplo 3c	Ejemplo 3d	Ejemplo 3e
Aglomerados de extrusión					
HCl de hidromorfona [mg]	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Celulosa microcristalina [mg]	62,80	50,80	50,80	62,80	51,00
Hipromelosa [mg]	-	4,00	-	-	4,00
Povidona [mg]	-	-	4,00	-	-
Hiprolosa [mg]	4,00	-	-	4,00	
Ácido ascórbico [mg]	0,20	0,20	0,20	0,20	-
Manita [mg]	-	20,00	-	-	20,00
L-HPC [mg]	8,00	-	-	-	-

ES 2 444 591 T3

	Ejemplo 3a	Ejemplo 3b	Ejemplo 3c	Ejemplo 3d	Ejemplo 3e
Sacarosa [mg]	-	-	20,00	-	-
Kollidon CL [mg]	-	-	-	8,00	-
<i>Peso total (sustancia seca) [mg]</i>	<i>79,00</i>	<i>79,00</i>	<i>79,00</i>	<i>79,00</i>	<i>79,00</i>
Partículas recubiertas					
Etilcelulosa (12-16 cP) [mg]	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
HPC (300-600 cP) [mg]	1,92	1,92	1,92	1,92	1,92
Sebacato de dibutilo, NF [mg]	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28
Etanol A15 [mg]	86,50	86,50	86,50	86,50	86,50
<i>Peso total (sustancia seca) [mg]</i>	<i>88,60</i>	<i>88,60</i>	<i>88,60</i>	<i>88,60</i>	<i>88,60</i>
Cápsulas de HPMC					
Tamaño 4, marfil (cabeza) blanco (cuerpo)	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad
Invasado					
Rexam 100 ml blanco	CS	CS	CS	CS	CS
Rexam CRC 3,4 g de desecante	CS	CS	CS	CS	CS
PVC 250 µm PVDC 90 g/m ² (Ineos)	CS	CS	CS	CS	CS
Alu 20 µm pelado (Alcan)	CS	CS	CS	CS	CS

El ejemplo 3(e) es un ejemplo comparativo.

Las partículas según la invención mostraban una excelente estabilidad al almacenamiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Partícula que contiene principio activo con liberación retardada de principio activo, que comprende un núcleo que contiene el principio activo y un recubrimiento de retardo que retarda la liberación de principio activo, en la que el principio activo es hidromorfona o una sal o solvato de la misma y en la que el núcleo contiene la hidromorfona o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en mezcla con un agente antioxidante, siendo el agente antioxidante ácido ascórbico o una sal o un éster del mismo.
2. Partícula que contiene principio activo según la reivindicación 1, presentando la partícula un contenido de hidromorfona o una sal de la misma o un solvato de la misma farmacéuticamente aceptable en el intervalo de 2 a 20% en peso, referido al peso de la partícula.
- 10 3. Partícula que contiene principio activo según la reivindicación 1 o 2, no conteniendo la partícula antagonistas de opiáceos.
4. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el recubrimiento de retardo contiene etilcelulosa.
- 15 5. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la relación en peso de hidromorfona o la sal o solvato de la misma a agente antioxidante se encuentra en el intervalo de 40:1 a 5:1.
6. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el núcleo que contiene el principio activo presenta
 - a) un aglomerado inerte y
 - b) una capa de principio activo aplicada sobre el aglomerado inerte que presenta el principio activo en mezcla con el agente antioxidante.
- 20 7. Partícula que contiene principio activo según la reivindicación 6, en la que el recubrimiento de retardo está aplicado directamente sobre la capa de principio activo.
8. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 6 o 7, en la que la capa de principio activo está compuesta por clorhidrato de hidromorfona, hidroxipropilmetilcelulosa y ácido ascórbico.
- 25 9. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el contenido de agente antioxidante en la capa de principio activo aplicada sobre el aglomerado inerte se encuentra en el intervalo de 0,01 a 30% en peso, referido al peso de la partícula.
10. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que en el núcleo que contiene principio activo es un aglomerado de extrusión en el que el principio activo se presenta en mezcla con un agente de esferificación y el agente antioxidante.
- 30 11. Partícula que contiene principio activo según la reivindicación 10, en la que el agente de esferificación es celulosa microcristalina.
12. Partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 10 u 11, que presenta un factor de forma $\leq 1,4$.
- 35 13. Medicamento para administración oral con al menos una partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Medicamento según la reivindicación 13 con un contenido de hidromorfona o la sal o solvato de la misma en el intervalo de 2 mg a 40 mg.
- 40 15. Procedimiento para la fabricación de una partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 6 a 9, en el que
 - (i) se recubre un aglomerado inerte con una capa que contiene principio activo,
 - (ii) se seca el producto así obtenido y
 - (iii) se recubre el producto secado con un recubrimiento de retardo.
- 45 16. Procedimiento para la fabricación de una partícula que contiene principio activo según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que
 - (i) se extruye una mezcla que comprende el principio activo, el agente de esferificación y el agente antioxidante,

- (ii) se esferifica en un esferificador y a continuación
- (iii) se recubre con el recubrimiento de retardo.
- 17. Medicamento según la reivindicación 13 o 14 para uso en el tratamiento de dolores crónicos.