

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 693**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**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: **16.03.2007 E 07733554 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2001445**

54 Título: **Esferoides farmacéuticos**

30 Prioridad:

**16.03.2006 GB 0605271**

**20.03.2006 GB 0605542**

**04.09.2006 GB 0617272**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.10.2014**

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)**  
**2, avenue Charles de Gaulle**  
**1653 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**DANAGHER, HELEN KATHLEEN;**  
**HAYES, GEOFFREY GERARD;**  
**MOHAMMAD, HASSAN;**  
**WALDEN, MALCOLM y**  
**WHITEHOUSE, JONATHON OLIVER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 516 693 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

Esferoides farmacéuticos

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral y a un procedimiento a escala comercial para su preparación. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende esferoides que comprenden monoestearato de glicerilo, un aglutinante polimérico y un agente terapéuticamente activo, y a un procedimiento a escala comercial para su fabricación.
- 10 **Antecedentes de la invención**
- La formación de esferoides farmacéuticos usando técnicas de extrusión y esferonización es bien conocida en la industria farmacéutica y normalmente requiere la inclusión de un auxiliar de esferonización para proporcionar formulaciones con la integridad estructural, plasticidad y capacidad de absorción de agua necesarias requeridas para el éxito en la formación de esferoides.
- 15 Normalmente, los esferoides farmacéuticos se fabrican a escala industrial mediante, en primer lugar, la mezcla de los principios activos, un auxiliar de esferonización y cualquier otro excipiente en un mezclador o granulador adecuadamente dimensionado, por ejemplo un Vactron 300 o un Collette Gral 300, la extrusión de la mezcla/granulado en un extrusor tal como un extrusor Nica E140, antes de la esferonización del extrudido usando un esferonizador, por ejemplo un esferonizador Caleva o Nica S450 y, por último, secar los esferoides resultantes en un secador adecuado, tal como un secador de lecho fluido del tipo fabricado por Glatt y Aeromatic Fielder.
- 20 El auxiliar de esferonización usado de forma rutinaria en la industria farmacéutica es celulosa microcristalina.
- 25 Un problema que se ha observado con el uso de celulosa microcristalina es la degradación de ciertos fármacos durante un almacenamiento prolongado.
- 30 Por ejemplo, los inventores han descubierto que en los esferoides que contienen celulosa microcristalina, el clorhidrato de hidromorfona sufre cierta degradación cuando se almacena a 25 °C/HR de 60 %. Los inventores han descubierto que esta degradación del producto se debe a una incompatibilidad entre el clorhidrato de hidromorfona y la celulosa microcristalina catalizada por la presencia de humedad. Los esferoides hechos principalmente de celulosa microcristalina generalmente retienen aproximadamente el 5 % de humedad.
- 35 Basit et al. (1999) han informado de la aparición de la inestabilidad del fármaco altamente soluble en agua, ranitidina, cuando se formulan como una forma de dosificación de gránulos que contiene más de 60 % de celulosa microcristalina, implicando la inestabilidad de degradación química del fármaco por medio de una compleja interacción de tres vías entre la ranitidina, la celulosa microcristalina y el agua. Los autores describen la preparación de esferoides farmacéuticos de clorhidrato de ranitidina, que utilizan monoestearato de glicerilo y sulfato de bario en lugar de celulosa microcristalina, utilizando equipos de laboratorio pequeña escala.
- 40 Newton et al. (2004) describen la preparación a escala de laboratorio de esferoides farmacéuticos que contienen sulfato de bario o diclofenaco sódico como modelo de fármaco y monoestearato de glicerilo como reemplazo total de celulosa microcristalina.
- 45 Chatchawalsaisin et al. (2005) describen la preparación a escala de laboratorio de esferoides farmacéuticos que contienen diclofenaco sódico como modelo de fármaco y monoestearato de glicerilo como reemplazo total de celulosa microcristalina.
- 50 Un problema con el trabajo descrito por Basit et al., Newton et al. y Chatchawalsaisin et al. es que la operación de los procedimientos descritos utilizando los resultados de un equipo a escala industrial en esferoides fragmentados que no pueden usarse comercialmente.
- 55 En el documento WO 00/09639 (Fuisz Technologies Limited) se describe la preparación de microesferas que contienen combinaciones de ésteres grasos y tensioactivos o emulsionantes opcionales como adyuvantes del procesamiento y agente(s) activo (s) en condiciones *Liquiflash* utilizando los dispositivos y procesos de centrifugación como se describe en las Patentes de EE.UU. 5.458.823 opcionales; 5.638.720; y 5.851.454.
- 60 En la técnica existe la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas en forma de esferoides que comprenden un adyuvante de la esferonización compatible químicamente y un principio activo, que están libres o sustancialmente libres de celulosa microcristalina y que, preferentemente, pueden fabricarse con éxito a escala industrial para su comercialización. En particular, el principio activo puede ser uno que sea sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina.
- 65 Milojevic et al. (1996) describen la preparación de gránulos que contienen glucosa, celulosa microcristalina y monoestearato de glicerilo por extrusión y esferonización, y el recubrimiento de estos gránulos con una formulación

de amilosa, Ethocel®, utilizando un recubridor de lecho fluidizado a escala de laboratorio.

5 Chopra et al. (2002) describen gránulos que contienen paracetamol, celulosa microcristalina, monoestearato de glicerilo y sulfato de bario, que se produjeron usando un aparato de extrusión y esferonización a escala de laboratorio, antes de ser recubierto con una solución al 3 % de etilcelulosa en etanol que contiene 17,5 % de povidona.

10 Bashaiwoldu et al. (2004) describen la producción de gránulos esféricos que contienen paracetamol, celulosa microcristalina y monoestearato de glicerilo mediante los procedimientos de extrusión y esferonización, y el recubrimiento de estos gránulos con una dispersión acuosa de una solución de dibutylsebacato que contiene celulosa de etilo, ácido oleico e hidróxido de amonio usando un recubridor de lecho fluido.

15 En la técnica sigue existiendo la necesidad adicional de una composición farmacéutica en forma de esferoides recubiertos que comprenden un adyuvante de la esferonización compatible químicamente y un principio activo, que están libres o sustancialmente libres de celulosa microcristalina y que, preferentemente, pueden fabricarse con éxito a escala industrial para su comercialización. En particular, el principio activo puede ser uno que sea sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina.

### 20 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la presente invención, los inventores proporcionan esferoides farmacéuticos que comprenden una matriz que contiene monoestearato de glicerilo y un aglutinante polimérico y nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina.

25 En un segundo aspecto, la invención se refiere a esferoides farmacéuticos según la invención que se proporcionan con un recubrimiento.

30 En un tercer aspecto de la invención, los inventores proporcionan esferoides farmacéuticos de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un proceso a escala industrial para la producción de los esferoides farmacéuticos de acuerdo con la invención.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de impartir estabilidad durante el almacenamiento a esferoides farmacéuticas que contienen un ingrediente terapéuticamente activo que es sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina.

40 Es un aspecto adicional de la invención proporcionar un procedimiento para aumentar la vida útil de una composición farmacéutica que comprende esferoides que contienen un ingrediente terapéuticamente activo que es sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina.

### **Descripción detallada de la invención**

45 En la industria farmacéutica, el adyuvante de esferonización utilizado es casi exclusivamente celulosa microcristalina. Durante la granulación en húmedo de una mezcla farmacéutica, la celulosa microcristalina puede contener una cantidad significativa de agua que es necesaria para producir una masa húmeda que tiene la consistencia deseada y la reología para la extrusión y esferonización.

50 Los esferoides hechos con un gran contenido de celulosa microcristalina pueden retener aproximadamente un 5 % de humedad después del secado. Es este nivel relativamente alto de humedad residual el que se cree que contribuye a la inestabilidad de ciertos fármacos en presencia de celulosa microcristalina. Por tanto, es deseable sustituir la celulosa microcristalina por un adyuvante de esferonización alternativa que es químicamente compatible con el o los fármaco (s), pero que permita la fabricación a escala industrial por extrusión/esferonización.

55 Los inventores han descubierto que el uso de monoestearato de glicerilo y un aglutinante polimérico como adyuvante de la esferonización en ausencia de celulosa microcristalina, los inventores podemos obtener esferoides que exhiben poca o ninguna inestabilidad química utilizando la misma tecnología y procedimientos de extrusión y esferonización, tal como se usa en la producción a escala industrial de esferoides convencionales que utilizan celulosa microcristalina como adyuvante de la esferonización.

60 En un aspecto, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende esferoides, teniendo los esferoides la forma de una matriz que comprende monoestearato de glicerilo y un aglutinante polimérico en ausencia de celulosa microcristalina.

65 Por "ausencia de celulosa microcristalina" se quiere decir que no hay ninguna o sustancialmente ninguna celulosa microcristalina presente dentro de la matriz de los esferoides. Preferentemente "sustancialmente ninguna celulosa

microcristalina" significa menos del 1 % p/p y, más preferentemente, menos del 0,5 % p/p o menos del 0,25 % p/p de celulosa microcristalina basado en el peso de todo el núcleo del esferoide.

5 Si se encuentra que la presencia de celulosa microcristalina y agua provoca una degradación significativa del principio activo en condiciones de almacenamiento a largo plazo, por ejemplo a 25 °C/HR del 60 %, o en condiciones de almacenamiento acelerado, por ejemplo, a 40 °C/HR del 75 % durante 3 meses. La cantidad de celulosa microcristalina se puede reducir a un nivel en el que no se produce una degradación significativa, o la celulosa microcristalina se puede eliminar por completo. En términos generales, se puede considerar una degradación significativa como la presencia de 0,5 % p/p de sustancias identificadas, o 0,2 % p/p de sustancias no identificadas en relación con el principio activo, siendo la base en peso la cantidad original de la sustancia activa.

10 La matriz de esferoides puede contener entre 20 y 95 % (p/p), por ejemplo, entre 30 y 95 % (p/p), preferentemente entre 50 y 95 % (p/p), más preferiblemente entre 75 y 95 % (p/p), y lo más preferiblemente entre 90 y 95 % (p/p) de monoestearato de glicerilo, basándose el porcentaje en peso en el peso de todo el núcleo del esferoide.

15 Un tipo adecuado de monoestearato de glicerilo para su uso en la fabricación de los esferoides de la presente invención es monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph. Eur., que como disponibles en Gattefossé como pastillas Geleol. Sin embargo, en la actualidad los inventores consideran que se puede usar cualquier tipo o grado de monoestearato de glicerilo. El experto en la técnica puede seleccionar las condiciones de procesamiento y las proporciones adecuadas en cualquier formulación de la invención según el tipo o grado de monoestearato de glicerilo utilizado.

20 Los aglutinantes poliméricos son aquellos que, cuando se granula en húmedo junto con monoestearato de glicerilo, puede proporcionar a una masa húmeda la plasticidad y rigidez adecuada para formar los esferoides por extrusión/esferonización, por ejemplo a escala industrial. Ejemplos de aglutinantes poliméricos adecuados son polivinilpirrolidona, por ejemplo, Kollidon® (BASF Aktiengesellschaft), carboxipolimetileno, por ejemplo Carbopol® (Noveon Pharma GmbH & Co. KG), y copolímeros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutros, por ejemplo dispersiones de Eudragit® NE (Röhm GmbH & Co. KG), hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, óxido de polietileno, glicol de polietileno, Gelucire y poloxámero. Los aglutinantes poliméricos preferidos son polivinilpirrolidona, carboxipolimetileno y copolímeros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutros.

30 Cuando se usa polivinilpirrolidona como aglutinante polimérico, una cantidad adecuada está en el intervalo de 2 a 9 % (p/p), preferentemente de 2,5 a 7,5 % (p/p), y más preferentemente de 4 a 5 % (p/p) basado en el peso total de esferoide sin recubrir, es decir, todo el núcleo del esferoide.

35 Cuando se usa como aglutinante carboxipolimetileno, una cantidad adecuada está en el intervalo de 0,3 a 2,5 % (p/p), una cantidad preferida en el intervalo de 0,5 a 2 % (p/p), siendo una cantidad particularmente preferida aproximadamente  $1 \pm 0,25$  % (0,75 % a 1,25 %) (p/p) basado en el peso total de esferoides no recubiertos.

40 Durante la granulación en húmedo/amasado de los ingredientes es deseable que el granulado/masa producidos se humedece desde dentro y por todo el granulado/masa en lugar de únicamente en el exterior del granulado/masa. Un agente humectante puede usarse en una cantidad suficiente para ayudar a garantizar que se produce una masa uniformemente humedecida y para ayudar en el procesamiento y a evitar que el producto se pegue a las paredes del recipiente de mezcla durante el amasado en húmedo. En consecuencia, la matriz del esferoide puede contener un agente humectante. Los agentes humectantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención incluyen agentes de laurilsulfato sódico aniónico y agentes humectantes no iónicos, tales como polisorbatos (20, 60 o 80) y ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Un agente humectante preferido es el polisorbato 80.

45 Uno o más agentes terapéuticamente activos están generalmente presentes en la matriz de los esferoides. Cualquier agente terapéuticamente activo se puede incorporar dentro de la matriz; el agente puede ser un fármaco soluble en agua o insoluble en agua.

50 El agente terapéuticamente activo se puede seleccionar de analgésicos, agentes antianginosos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antihipertrofia prostática benigna, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensores, agentes antiinflamatorios, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes antiincontinencia urinaria, agentes antivíricos, agentes antihelmínticos, agentes ansiolíticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, potenciadores de la cognición, corticosteroides, inhibidores de la COX2, diuréticos, agentes de mejora de la disfunción eréctil, ácidos grasos esenciales y no esenciales, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, hipnóticos, inmunosupresores, queratolíticos, inhibidores de los leucotrienos, agentes reguladores de los lípidos, macrólidos; relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, opioides, inhibidores de la proteasa, sedantes, hormonas sexuales, estimulantes, y combinaciones y mezclas de los mismos. Esta lista no pretende ser exclusiva.

65

Agentes terapéuticamente activos preferidos para su inclusión en los esferoides de la invención son los opioides, incluyendo agonistas de opioides, antagonistas de opioides y agonistas parciales de opioides. Por ejemplo, los siguientes opioides se pueden usar en la presente invención: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamorfina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiphetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorlfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, nalbufina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, sales de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, mezclas de agonistas mu/antagonistas, combinaciones de antagonistas mu y similares. El opioide puede estar en forma de la base libre, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o en forma de un complejo farmacéuticamente aceptable.

Aunque un agente terapéuticamente activo normalmente se puede utilizar en los esferoides de la invención, los esferoides que no contienen ningún agente activo también se prevén, por ejemplo, en la preparación de comprimidos por compactación de los esferoides junto con las partículas que contienen el agente activo, que pueden o no puede estar en la forma de esferoides. En esta capacidad, los esferoides pueden servir para restringirla deformidad las partículas que contienen el agente activo y para mantener el comprimido mediante su propia deformación durante el procedimiento de compactación.

Los esferoides pueden contener hasta un 60 % p/p o más agente terapéuticamente activo basado en el peso de esferoides no recubiertos. Preferentemente, los esferoides contienen hasta un 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % p/p de agente terapéuticamente activo. Los esferoides placebo pueden contener la misma cantidad de componente placebo, por ejemplo, lactosa.

Un agente terapéuticamente activo para su inclusión en los esferoides de la invención puede, en particular, ser un agente activo que es sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina y la humedad durante periodos prolongados de almacenamiento, o en condiciones de almacenamiento acelerado, por ejemplo clorhidrato de hidromorfona o clorhidrato de ranitidina.

El clorhidrato de hidromorfona, siendo un analgésico opioide que se ha descubierto que sufre degradación química en esferoides farmacéuticos que contienen tanto la celulosa microcristalina como la humedad cuando se almacenan en condiciones de almacenamiento acelerado, es un agente activo particularmente preferido para su inclusión en los esferoides de la invención. Por consiguiente, en una realización preferida, se proporcionan esferoides de la invención que contienen clorhidrato de hidromorfona y nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina dentro de la matriz de esferoide; preferentemente, estos esferoides muestran ninguna o sustancialmente ninguna degradación del clorhidrato de hidromorfona después del almacenamiento, por ejemplo, durante 12, 24 o 36 meses, a 25 °C/60 % de HR o 40 °C/75 % de HR durante 3 meses.

En una realización preferida, los esferoides se introducen en cápsulas de gelatina dura para la administración oral, conteniendo cada cápsula una dosis unitaria de un agente terapéuticamente activo dado. En una variación, los esferoides pueden incorporarse en otras formas de dosificación farmacéutica sólidas, por ejemplo mediante compresión o compactación de los esferoides en comprimidos. Los excipientes para la formación de comprimidos convencionales también pueden usarse en la formación de los esferoides en forma de comprimidos, por ejemplo, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, adyuvantes de compresión.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento a escala comercial de la preparación de los esferoides de la invención que comprende las etapas de:

- a) formar una masa húmeda extruible que comprende monoestearato de glicerilo, agua y aglutinante polimérico;
- b) extruir la masa húmeda;
- c) esferonizar el extrudido;
- d) secar y tamizar los esferoides resultantes;
- e) recubrir opcionalmente los esferoides secos,

en el que la extrusión se lleva a cabo utilizando un extrusor de escala comercial, por ejemplo, un extrusor Nica E140, y la esferonización se lleva a cabo usando un esferonizador a escala comercial, por ejemplo, un esferonizador Caleva o Nica S450.

En un aspecto adicional de la invención, los inventores proporcionan esferoides recubiertos adecuados para su uso en una preparación farmacéutica, comprendiendo los esferoides recubiertos un núcleo de la matriz que comprende monoestearato de glicerilo y un aglutinante polimérico, y un recubrimiento que rodea al núcleo.

En una realización preferida, el núcleo de la matriz de los esferoides recubiertos contiene nada o sustancialmente nada de celulosa macrocristalina como se ha definido anteriormente.

5 Un aglutinante polimérico adecuado para uso en el núcleo de la matriz de esferoides recubiertos de la invención es uno que, cuando se granula en húmedo junto con monoestearato de glicerilo puede proporcionar una masa húmeda con la plasticidad y la rigidez suficientes para que se formen esferoides por extrusión y esferonización. A este respecto, ejemplos de aglutinantes poliméricos que se pueden usar incluyen polivinilpirrolidona, por ejemplo, Kollidon® (BASF AG), carboxipolimetileno, por ejemplo Carbopol® (Noveon Pharma GmbH & Co. KG), y copolímeros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutros, por ejemplo dispersiones de Eudragit® NE 10 (Röhm GmbH & Co. KG), hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, óxido de polietileno, glicol de polietileno, Gelucire y poloxámero. Los aglutinantes poliméricos preferidos son polivinilpirrolidona, carboxipolimetileno y copolímeros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutros.

15 Las cantidades adecuadas de polivinilpirrolidona como aglutinante en la preparación de los esferoides recubiertos de la invención varían de 2 a 9 % (p/p), preferentemente de 2,5 a 7,5 % (p/p), y más preferentemente de 4 al 5 % (p/p) basado en el peso de los esferoides no recubiertos.

20 Las cantidades adecuadas de carboxipolimetileno como aglutinante en la preparación de los esferoides recubiertos de la invención están en el intervalo de 0,3 a 2,5 % (p/p), preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2 % (p/p), siendo una cantidad particularmente preferida de 0,75 a 1,75 % (p/p), siendo lo más preferentemente de aproximadamente 1 % (p/p) basado en el peso de los esferoides no recubiertos.

25 Durante la granulación en húmedo/amasado de los ingredientes, es deseable que el granulado/masa producidos en masa se humedezca desde dentro y en todo el granulado/masa en lugar de únicamente en el exterior del granulado/masa. Para ayudar a asegurar que se produce una masa uniformemente humedecida, se puede usar un agente humectante. En consecuencia, la matriz de los esferoides recubiertos de la invención puede contener un agente humectante. Agentes humectantes adecuados son agentes humectantes no iónicos tales como polisorbatos (20, 60 y 80), ésteres de ácidos grasos de sorbitán y el agente humectante iónico lauril sulfato sódico aniónico. Un agente humectante preferido es el polisorbato 80. 30

35 El recubrimiento aplicado al núcleo de la matriz puede ser un recubrimiento de película que no tiene ninguna o sustancialmente ninguna capacidad para controlar la liberación de un agente terapéuticamente activo, por ejemplo, puede realizar una función de enmascaramiento del sabor. Como alternativa, o adicionalmente, el recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación controlada, que puede retrasar el inicio de la liberación de un agente activo, por ejemplo, un recubrimiento entérico, o controlar la liberación de un agente activo en el tracto gastrointestinal de una manera sostenida durante un periodo de tiempo predeterminado.

40 El recubrimiento puede comprender uno o más materiales elegidos entre las ceras insolubles en agua, por ejemplo, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, aceite vegetal hidrogenado, polímeros insolubles en agua, por ejemplo, polimetacrilatos; celulosas insolubles en agua tales como etilcelulosa y acetato de polivinilo agua insoluble; polímeros solubles en agua, por ejemplo polivinilpirrolidona; y celulosas solubles en agua, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa.

45 La velocidad de liberación de agentes modificadores, por ejemplo metilcelulosa y/o carboximetilcelulosa, se pueden utilizar en la formulación de recubrimiento para modificar la velocidad de liberación y el perfil de un ingrediente terapéuticamente activo.

50 Los plastificantes tales como citrato de trietilo, sebacato de dibutilo; y deslizantes tales como talco y sílice fundida, se pueden añadir a la formulación de recubrimiento para mejorar la calidad y la estabilidad del recubrimiento.

55 Se pueden usar varios procedimientos conocidos en la técnica para aplicar el recubrimiento a los esferoides. Por lo tanto, el recubrimiento se puede aplicar como una dispersión acuosa del material de recubrimiento, por ejemplo, polímeros o ceras insolubles en agua, o como una solución acuosa de polímeros solubles en agua, por pulverización de la dispersión o la solución sobre los esferoides utilizando un sistema de lecho fluidizado Wurster, por ejemplo, un recubridor por pulverización de fondo Wurster. Alternativamente, se puede usar otro equipo de recubrimiento convencional, tal como una bandeja de recubrimiento o granulador. Del mismo modo, el recubrimiento se puede aplicar usando un sistema disolvente orgánico en el que el polímero de recubrimiento se dispersa o disuelve en un disolvente orgánico. Alternativamente, un recubrimiento de congelar la masa fundida se puede aplicar usando el equipo apropiado. 60

65 En una realización preferida, el agente activo es clorhidrato de hidromorfona. Una dosis unitaria puede comprender una cápsula que contiene una cantidad adecuada de esferoides en la que el agente activo es clorhidrato de hidromorfona. Tal dosis unitaria puede presentar velocidades de disolución *in vitro* cercanas a las de las cápsulas comercializadas con el nombre comercial PALLADONE® SR en el Reino Unido, según lo determinado por el ensayo de disolución definido en la reivindicación 1 de la patente europea No. 0271193: La velocidad de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide con el método de la paleta según USP a 100 rpm en 900 ml de tampón

acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37 °C está entre 12,5 % y 42,5 % (en peso) de hidromorfona liberada tras 1 hora, entre 25 % y 55 % (en peso) de hidromorfona liberada tras 2 horas, entre 45 % y 75 % (en peso) de hidromorfona liberada tras 4 horas y entre 55 % y 85 % en peso) de hidromorfona liberada tras 6 horas, siendo la velocidad de liberación *in vitro* independiente del pH entre pH 1,6 y 7,2.

5 Incluso más preferiblemente, el clorhidrato de hidromorfona que contiene cápsulas de la invención presentan la bioequivalencia con las cápsulas comercializadas bajo la marca PALLADONE® SR en el Reino Unido. Por "bioequivalencia" se quiere decir que en un estudio en sujetos sanos, los intervalos de confianza del 90 % para la  $C_{m\acute{a}x}$  media y la AUC (desde el tiempo cero hasta el infinito para las dosis individuales o dentro de un intervalo de dosificación de 12 horas en estado estacionario) se encuentran dentro de  $\pm 20\%$  de las de las cápsulas PALLADONE®SR de la misma concentración de la dosis unitaria. Los estudios pueden llevarse a cabo como estudios cruzados utilizando, por ejemplo, de 12 a 35 sujetos, por lo general de 20 a 30 sujetos y, preferentemente, 24 sujetos.

15 Por ejemplo, en un estudio de grupos cruzados, aleatorizado, de cuatro partes, de una sola dosis y abierto de comparación de la farmacocinética de PALLADONE® SR hidromorfona HCl cápsulas de liberación controlada de 4 mg con otras preparaciones de hidromorfona (no según la invención), que completaron 24 de los 26 voluntarios, se obtuvieron los siguientes datos de biodisponibilidad para PALLADONE® SR cápsulas:

20 Valores medios en plasma de hidromorfona (n = 26)

Tiempo (horas)	Concentración en plasma (ng/ml)
0	0
0,5	0,03
1	0,17
1,5	0,50
2	0,82
2,5	0,98
3	1,04
3,5	1,01
4	0,92
4,5	1,00
5	0,87
6	0,68
9	0,47
12	0,42
24	0,32

Resumen de la farmacocinética (n=24)

PALLADONE® SR cápsulas de 4 mg	
AUC <sub>n</sub> (ng.h/ml)	10,35 (1,378)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1,16 (1,240)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	3,0 (2,0 - 5,0)
W50 (h)	6,34 (2,65)

25 Para lograr la farmacocinética y/o la bioequivalencia deseadas se puede usar un polímero de liberación controlada en el recubrimiento del esferoide. Un polímero de liberación controlada preferido es la etilcelulosa, por ejemplo, etilcelulosa N10, preferentemente aplicado en solución orgánica o como una dispersión plastificada totalmente acuosa tal como se puede obtener en Colorcon con el nombre comercial Surelease®. Para lograr un recubrimiento de película uniforme alrededor de los esferoides y para modificar el perfil de liberación, se puede usar hidroxipropilmetilcelulosa en la formulación de recubrimiento.

30 También es preferible que los esferoides recubiertos de la presente invención exhiban un perfil de liberación *in vitro* que se aproxima al de las cápsulas de clorhidrato de hidromorfona de liberación controlada comercializadas en Europa con el nombre comercial PALLADONE® SR tal como se describe en el presente documento.

La matriz de los esferoides recubiertos puede contener entre 30 y 95 %, preferiblemente entre 50 y 95 % (p/p), más preferiblemente entre 75 y 95 % (p/p), y más preferiblemente entre 90 y 95 % (p/p) de monoestearato de glicerilo (% p/p se basa en el peso de esferoides no recubiertos).

5 La matriz de los esferoides recubiertos puede contener uno o más agentes terapéuticamente activos. No hay limitación en el tipo de agente (s) terapéuticamente activo(S) que se pueden incluir en la matriz de esferoide, aunque se prefieren los agentes activos que son sensibles a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina y la humedad, por ejemplo, clorhidrato de hidromorfona o clorhidrato de ranitidina. Además, el agente terapéuticamente activo puede ser insoluble en agua, escasamente soluble en agua, moderadamente soluble en  
10 agua o completamente soluble en agua.

Por tanto, el o los agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden seleccionar de analgésicos, agentes antianginosos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antihipertrofia prostática benigna, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensores, agentes antiinflamatorios, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes antiincontinencia urinaria, agentes antivíricos, agentes antihelmínticos, agentes ansiolíticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardiacos, potenciadores de la cognición, corticosteroides, inhibidores de la COX2, diuréticos, agentes de mejora de la disfunción eréctil, ácidos grasos  
15 esenciales y no esenciales, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, hipnóticos, inmunosupresores, queratolíticos, inhibidores de los leucotrienos, agentes reguladores de los lípidos, macrólidos; relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, opioides, inhibidores de la proteasa, sedantes, hormonas sexuales, estimulantes, y combinaciones y mezclas de los mismos.

25 Otros agentes terapéuticamente activos preferidos para su inclusión en los esferoides de la invención son los opioides, incluyendo los agonistas de opioides, los antagonistas de opioides y agonistas parciales de opioides, y, en particular, los opioides que son sensibles a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina y humedad durante periodos de almacenamiento prolongados o acelerados. Por ejemplo, los siguientes opioides se pueden usar en la presente invención: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamorfina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiphetilo., dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, nalbufina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfofina, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, propeptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, sales de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, mezclas de agonistas mu/antagonistas, combinaciones de antagonistas mu y similares. El opioide puede estar en forma de la base libre, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o en  
30 forma de un complejo farmacéuticamente aceptable. Clorhidrato de hidromorfona es un opioide preferido para su uso en los esferoides recubiertos de la invención.

Los esferoides que contienen clorhidrato de hidromorfona, en particular tales esferoides con un recubrimiento de liberación controlada, de acuerdo con la invención, tendrán preferiblemente una velocidad de disolución *in vitro*,  
45 cuando se mide con el aparato de disolución según la Ph. Eur. con cestillos a 150 rpm en 900 ml de 0,1 % de laurilsulfato sódico a 37 °C de entre 5 % y 30 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre 44 % y 65 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 2 horas, entre 61 % y 81 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 3 horas, entre 70 % y 88 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 4 horas, entre 79 % y 95 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 6 horas y mayor que o igual a 85 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 8 horas. Preferiblemente, tales esferoides contienen 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 24 mg de clorhidrato de hidromorfona.

En un aspecto relacionado de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de esferoides recubiertos de la invención que comprende las siguientes etapas de:

- 55
- a) formar una masa húmeda extruible que comprende monoestearato de glicerilo, agua y aglutinante polimérico;
  - b) extruir la masa húmeda;
  - c) esferonizar el extrudido;
  - d) secar y tamizar los esferoides resultantes; y
  - 60 e) recubrir los esferoides secos.

Normalmente, el monoestearato de glicerilo, el aglutinante polimérico y, si se incluyen, el o los agente, terapéuticamente activo (s) se mezclan en seco, después se forman lentamente en una masa húmeda mediante la adición gradual de agua, opcionalmente en el que se dispersa el agente humectante, en un planetario o un mezclador /granulador de alta cizalladura /, tal como un Gral o una Vactron. El mezclador es, preferiblemente, uno con control de velocidad variable y equipado con una camisa de refrigeración alrededor del cuenco de mezcla para  
65



regular la temperatura del producto, por ejemplo, para mantener a temperatura ambiente durante todo el proceso de granulación. Es deseable evitar la fusión del producto en un mezclador de alta cizalladura (el monoestearato de glicerilo tiene un punto de fusión relativamente bajo de 50 - 55 °C). Los parámetros más importantes a controlar para el éxito de la granulación en húmedo/amasado de la mezcla farmacéutica son la velocidad de adición de agua lenta, 5 velocidades de la paleta y el triturador controlables y la temperatura del recipiente.

A continuación se extruye el granulado en una extrusora a escala comercial, tal como un extrusor Nica E140.

10 El extrudido resultante se esferoniza usando un esferonizador tal como un esferonizador Caleva o un Nica 450 antes de que los esferoides resultantes se sequen, por ejemplo en un secador de lecho fluido, tal como un Aeromatic Fielder o Glatt, y, después, si se desea, se tamiza para obtener una distribución del tamaño de partícula adecuada.

Finalmente, los esferoides secos de la fracción de tamaño deseado (por ejemplo 0,85 mm - 1,8 mm) se recubren con la formulación de recubrimiento.

15 El material de recubrimiento utilizado en la etapa e) del procedimiento puede comprender uno o más materiales elegidos, por ejemplo, de ceras insolubles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros solubles en agua, celulosas insolubles en agua y celulosas solubles en agua. Una composición de recubrimiento adecuada comprende etilcelulosa N10 como polímero de liberación controlada, hidroxipropilmetilcelulosa (K100M) como modificador de la liberación y citrato de trietilo como plastificante.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de impartir estabilidad durante el almacenamiento a una composición farmacéutica en forma de esferoides que contienen un ingrediente terapéuticamente activo que es sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina. El procedimiento comprende la etapa de sustitución de celulosa microcristalina por monoestearato de glicerilo y aglutinante polimérico.

30 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un procedimiento de aumentar la vida útil durante el almacenamiento de una composición farmacéutica en forma de esferoides que contienen un ingrediente terapéuticamente activo que es sensible a la degradación química en presencia de celulosa microcristalina. El procedimiento comprende la etapa de producir esferoides farmacéuticos en los que la celulosa microcristalina se sustituye con monoestearato de glicerilo y aglutinante polimérico.

### 35 Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los datos de disolución *in vitro* para los núcleos de esferoides del Ejemplo 10 recubiertos con diversas cantidades de la composición de recubrimiento de liberación controlada del Ejemplo 19. El eje x es el tiempo en horas y el eje Y es el porcentaje medio de clorhidrato de hidromorfona liberada. La línea continua con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 70,8 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea discontinua con triángulos rellenos representa los resultados de esferoides con 102,25 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea de puntos con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 135,5 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides.

45 La Figura 2 muestra los datos de disolución *in vitro* para los núcleos de esferoides del Ejemplo 11 recubiertos con diversas cantidades de la composición de recubrimiento de liberación controlada del Ejemplo 20. El eje x es el tiempo en horas y el eje Y es el porcentaje medio de clorhidrato de hidromorfona liberada. La línea continua con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 100 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea discontinua con triángulos rellenos representa los resultados de esferoides con 165 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea de puntos con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 180 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides.

55 La Figura 3 muestra los datos de disolución *in vitro* para los núcleos de esferoides del Ejemplo 17 recubiertos con diversas cantidades de la composición de recubrimiento de liberación controlada del Ejemplo 21. El eje x es el tiempo en horas y el eje Y es el porcentaje medio de clorhidrato de hidromorfona liberada. La línea continua con rombos rellenos representa los resultados de esferoides con 100 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea de puntos con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 150 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea discontinua con rombos rellenos representa los resultados de esferoides con 180 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides.

65 La Figura 4 muestra algunos datos de disolución *in vitro* para los núcleos de esferoides del Ejemplo 8 recubiertos con diversas cantidades de la composición de recubrimiento de liberación controlada del Ejemplo 22. El eje x es el tiempo en horas y el eje Y es el porcentaje medio de clorhidrato de hidromorfona liberada. La línea continua con rombos rellenos representa los resultados de esferoides con 50 g de la composición de recubrimiento por

100 g de núcleos de esferoides. La línea discontinua con cuadrados rellenos representa los resultados de esferoides con 75 g de la composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides. La línea de puntos con triángulos rellenos representa los resultados de esferoides con 100 g de composición de recubrimiento por 100 g de núcleos de esferoides.

5

**Referencias**

Basit, A.W, Newton, J.M, Lacey, L.F., 1999. Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose. Pharm. Dev. Technol. 4, 499 - 505.

10

Newton, J.M., Boutel, S., Chatchawalsaisin, J., Podczeck, F., 2004. The preparation of spherical granules by extrusion/spheronization without microcrystalline cellulose. Pharm. Technol. Eur. October 2004, 21 - 27.

15

Chatchawalsaisin, J., Podczeck, F., Newton, J.M., 2005. The preparation by extrusion/ spheronization and the properties of pellets containing drugs, microcrystalline cellulose and glyceryl monostearate. Eur. J. Pharm. Sci. 24, 35 - 48.

20

Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Botham, R.L., Ring, S.G., Stockham, M., Allwood, M.C., 1996. Amylose as a coating for drug delivery to the colon: Preparation and *in vitro* evaluation using glucose pellets. J. Control. Release 38, 85 - 94.

Chopra, R., Podczeck, F., Newton, J.M., Alderborn G., 2002. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. Eur. J. Pharm. Biopharm. 53, 327 - 333.

25

Bashaiwoldu, A.B., Podczeck, F., Newton, J.M., 2004. Application of Dynamic Mechanical Analysis (DMA) to the determination of the mechanical properties of coated pellets. Int. J. Pharm. 274, 53 - 63.

**Ejemplos**

30 Ejemplos 1 a 4

Los esferoides con las siguientes formulaciones de placebo se produjeron con un tamaño de lote de 900 g mediante granulación en húmedo/amasado de los ingredientes en un mezclador Collette Gral 10, extruyendo el granulado usando un extrusor Alexanderwerk con orificios de 1 mm en el cilindro, esferonizando el extrudido con un esferonizador Caleva (750 - 1000 rpm de 6 a 10 minutos) y secando los esferoides durante de 60 a 90 minutos a 40 a 45 °C utilizando un secador de lecho fluido Aeromatic Strea 1.

35

Número de ejemplo	1	2	3	4
Material	% p/p			
Lactosa anhidra	5,00	5,00	5,00	5,00
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph. Eur. (triturado)	75,0	87,5	90,0	92,5
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 25)	20,0	7,50	5,00	2,50
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Observaciones	Pegajoso. Muy fuerte Sobredensificado.	Esferoides muy redondeados. Tamaño uniforme.	Esferoides no completamente redondeados.	Variación de tamaño elevado.

Ejemplos 5 a 18

40

Los núcleos de esferoides que contienen 5 % (p/p) de clorhidrato de hidromorfona como principio activo se prepararon con las siguientes formulaciones usando un procedimiento y un aparato similar a los usados para los ejemplos 1 a 4. El monoestearato de glicerilo, el aglutinante polimérico y el clorhidrato de hidromorfona se mezclaron en seco en un mezclador Gral 10 durante 3 minutos. En los Ejemplos 5 a 9 y 12 a 17 se añadió gradualmente una mezcla de polisorbato 80 y agua purificada, antes de añadir más agua purificada suficiente para producir una masa uniformemente humedecida a la mezcla ya humedecida y se continuó mezclando hasta que se formó un granulado de suficiente consistencia y nivel de humedad.

45

Número de ejemplo	5	6	7
Material	% p/p		
Clorhidrato de hidromorfona	5,00	5,00	6,00

## ES 2 516 693 T3

Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	93,9	93,9	92,9
Carbómero NF (Carbopol 971 P)	1,00	1,00	2,00
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,10	0,2	0,1
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

Número de ejemplo	8	9
Material	% p/p	
Clorhidrato de hidromorfona	5,0	5,0
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	93,9	93,9
Carbómero NF (Carbopol 971 P)	1,0	1,0
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,1	0,1
Agua purificada		

Número de ejemplo	10	11	12	13
Material	% p/p			
Clorhidrato de hidromorfona	5,0	5,0	5,0	5,0
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	87,5	90,0	90,9	89,9
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 25) 25)	7,5	5,0	4,0	5,0
Polisorbato 80 (Tween 80)			0,1	0,1
Agua purificada			c.s.	c.s.

Número de ejemplo	14	15	16	17
Material	% p/p			
Clorhidrato de hidromorfona	5,00	5,00	5,00	5,00
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	87,3	89,8	89,9	87,4
Polivinilpirrolidona (Kollidon® 25) 25)	7,50	5,00	5,00	7,50
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,20	0,20	0,10	0,10
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Número de ejemplo	18
Material	% p/p
Clorhidrato de hidromorfona	5,00
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	90,0
Dispersión de poliacrilato Eudragit NE 40D	c.s.
Agua purificada	c.s.

5 Se añadió suficiente dispersión (\*) para producir gránulos de la consistencia adecuada y el contenido en humedad adecuado para extrusión/esferonización usando el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores. Se puede añadir agua si se requiere humedad adicional sin la capacidad de unión/propiedades gomosas que imparte la dispersión de poliacrilato.

10 Ejemplos 19 a 21

Los núcleos de esferoides usados en estos ejemplos eran de los ejemplos anteriores de la siguiente forma:

15 Ejemplo 19: Núcleos del ejemplo 10  
 Ejemplo 20: Núcleos del ejemplo 11  
 Ejemplo 21: Núcleos del ejemplo 17  
 Ejemplo 22: Núcleos del ejemplo 8  
 Ejemplo 23: Núcleos del ejemplo 9

20 Los esferoides se recubrieron con los recubrimientos de liberación controlada de las siguientes formulaciones:

ES 2 516 693 T3

Número de ejemplo	19	20	21
	mg/cápsula		
Núcleos de los esferoides que contienen hidromorfona	80	80	80
	% (p/p) (basado en el peso de la composición de recubrimiento)		
Etilcelulosa N10	4,06	4,06	4,0
HPMC K100M			4,0
Citrato de trietilo			0,24
Sílice coloidal	0,51	0,51	
Sebacato de dibutilo	0,41	0,41	
Cloruro de metileno*	46,96	46,98	30,0
Metanol	48,06	48,05	61,8
Cantidad de material de recubrimiento aplicada a los esferoides (composición de recubrimiento g/100 g núcleos de esferoides)	70,8; 102,25; 135,5	100; 165; 180	100; 150; 180

\*eliminado mediante desecación

Número de ejemplo	22	23
	mg/cápsula	
Núcleos de los esferoides que contienen hidromorfona	80	80
	% (p/p) (basado en el peso de la composición de recubrimiento)	
Etilcelulosa N10	5,0	5,0
HPMC K100M	3,0	3,0
Citrato de trietilo	0,24	0,24
Cloruro de metileno	30,0	30,0
Metanol*	61,80	61,80
Cantidad de material de recubrimiento aplicada a los esferoides (composición de recubrimiento g/100 g núcleos de esferoides)	50; 75;100	

\*eliminado mediante desecación

- 5 Todos los lotes anteriores se recubrieron con el Strea 1 Aeromatic a pequeña escala. El tamaño del lote era normalmente 300 g. La cantidad de material de recubrimiento aplicado estaba en el intervalo de 50 g a 300 de solución de recubrimiento por 100 g de núcleo(s) de esferoide (s) y puede variar de un lote a otro, dependiendo de la
- 10 formulación de recubrimiento utilizada y el perfil de liberación que se desea. Las ganancias de peso pueden ser de 3 % a 15 % (p/p) de peso de esferoides no recubiertos. Las condiciones de recubrimiento fueron las siguientes: Pistola de pulverización 1,0 mm, columna Wurster, 10 mm encima de la superficie plana, tubería de 1,6 mm, presión de atomización normalmente de 1,5 bares, temperatura de entrada 40 - 45 °C, temperatura de salida 25 - 30 °C, capacidad del ventilación 80 - 100 m<sup>3</sup>/h.
- 15 Los lotes recibieron una capa inferior primero con HPMC E5 o Eudragit EPO antes de aplicar los recubrimientos indicados en las tablas anteriores. Los esferoides de acuerdo con los Ejemplos 19, 20, 21 y 22 se analizaron mediante el procedimiento de disolución descrito anteriormente, que utiliza 900 ml de 0,1 % de laurilsulfato sódico a 37 °C y los resultados se muestran en las Figs. 1, 2, 3 y 4, en las que se indican los respectivos pesos del recubrimiento.
- 20 Los inventores han encontrado que tal recubrimiento inferior no es esencial para obtener esferoides con liberación bien controlada después de un almacenamiento acelerado y que el secado durante 1 hora después de recubrir con el recubrimiento de liberación controlada para eliminar restos de disolvente y estabilizan los núcleos puede ser

adecuado.

Ejemplo 24

- 5 El ejemplo 8 se repitió utilizándole extrusor Nica 140 y el esferonizador Nica 450. Los esferoides se tamizaron y se recogieron los que se encontraban en el intervalo de tamaños de 0,85 mm a 1,8 mm de diámetro.

Ejemplo 25

- 10 Desarrollo de lotes de estabilidad

Esferoides que tienen las siguientes composiciones se prepararon mediante los procedimientos descritos anteriormente.

- 15 Núcleos de esferoides

Material	% p/p
Clorhidrato de hidromorfona	5,0
Monoestearato de glicerilo 40 - 55 Ph.Eur. (triturado)	93,9
Carbómero NF (Carbopol 971P)	1,0
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,1
Agua purificada	c.s.

Los esferoides resultantes se revistieron con las siguientes composiciones, usando los procedimientos descritos anteriormente.

20

Ejemplo 25	
	mg/cápsula
Núcleos de los esferoides que contienen hidromorfona	80
	% (p/p) (basado en el peso de la composición de recubrimiento)
Etilcelulosa N10	5,0
HPMC K100M	3,0
Citrato de trietilo	0,24
Cloruro de metileno*	30,0
Metanol*	61,8
*eliminar mediante secado	

Los esferoides recubiertos se tamizaron y se recogieron los que se encontraban en el intervalo de tamaños de 0,85 mm a 1,8 mm de diámetro. Los esferoides obtenidos se introdujeron después en cápsulas de gelatina dura para dar un relleno correspondiente a 4 mg de clorhidrato de hidromorfona en cada cápsula.

25

Las cápsulas se almacenaron en botellas abiertas y cerradas de polietileno de alta densidad (botellas cerradas con tapones de polipropileno de baja densidad) durante 8 semanas en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C/75 % de HR y a continuación, se analizaron los productos de degradación después de este período. Los resultados fueron los siguientes:

30

	Frascos abiertos		Frascos cerrados	
	Inicial	8 semanas a 40° C/HR del 75 %	Inicial	8 semanas a 40° C/HR del 75 %
Condiciones de almacenamiento				
Ensayo (mg principio activo/cápsula)	4,09	4,04	4,09	3,94
Productos de degradación (%)*	0,00	0,06	0,00	0,00
Productos de degradación total % (p/p)	0,00	0,06	0,00	0,00

Límite de cuantificación (LDC)= 0,05 %  
La base del peso de los productos de degradación es el peso original del principio activo.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica que comprende esferoides, estando los esferoides en forma de una matriz que comprende, como adyuvante de esferonización, entre el 20 y el 95 % (p/p) de monoestearato de glicerilo, estando el porcentaje en peso basado en el peso de todo el núcleo del esferoide, y un aglutinante polimérico en ausencia de celulosa microcristalina.
2. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la matriz comprende además un agente humectante.
3. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente humectante es polisorbato 80.
4. Una preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la al menos un ingrediente terapéuticamente activo está contenido en la matriz.
5. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el o los agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden seleccionar de analgésicos, agentes antianginosos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antihipertrofia prostática benigna, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensores, agentes antiinflamatorios, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes antiincontinencia urinaria, agentes antivíricos, agentes antihelmínticos, agentes ansiolíticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardiacos, potenciadores de la cognición, corticosteroides, inhibidores de la COX2, diuréticos, agentes de mejora de la disfunción eréctil, ácidos grasos esenciales y no esenciales, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, hipnóticos, inmunosupresores, queratolíticos, inhibidores de los leucotrienos, agentes reguladores de los lípidos, macrólidos, relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, opioides, inhibidores de la proteasa, sedantes, hormonas sexuales y estimulantes.
6. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende como principio activo un opioide elegido de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamorfina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiapetil., dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, nalbufina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxiconona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol y tilidina, y sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
7. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el opioide es clorhidrato de hidromorfona y la matriz contiene nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina.
8. Una preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una cápsula que contiene una pluralidad de dichos esferoides y siendo adecuada para administración oral.
9. Una preparación farmacéutica en forma de un comprimido que comprende esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y excipientes de formación de comprimidos.
10. Un procedimiento para preparar esferoides, estando los esferoides en forma de una matriz que comprende, como adyuvante de esferonización, entre el 20 y el 95 % (p/p) de monoestearato de glicerilo, estando el porcentaje en peso basado en el peso de todo el núcleo del esferoide, y un aglutinante polimérico en ausencia de celulosa microcristalina, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- formar una masa húmeda extruible que comprende monoestearato de glicerilo, agua y aglutinante polimérico;
  - extruir la masa húmeda;
  - esferonizar el extrudido;
  - secar y tamizar los esferoides resultantes; y
  - recubrir opcionalmente los esferoides secos,
- en donde el procedimiento se lleva a cabo a escala comercial.
11. Esferoides recubiertos adecuados para su uso en una preparación farmacéutica que comprenden un núcleo de matriz que comprende, como adyuvante de la esferonización, entre el 30 y el 95 % (p/p) de monoestearato de glicerilo, estando el % (p/p) basado en el peso de los esferoides no recubiertos, y una aglutinante polimérico, y un

recubrimiento que rodea el núcleo de matriz, en donde el núcleo de la matriz comprende nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina.

- 5 12. Esferoides de la reivindicación 11, en los que la matriz comprende además un agente humectante.
13. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 12, en los que el agente humectante es polisorbato 80.
- 10 14. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en los que el recubrimiento es un recubrimiento de película que tiene ninguna o sustancialmente ninguna propiedad de control de la liberación.
- 15 15. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en los que el recubrimiento es un recubrimiento de liberación controlada.
16. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 15, en los que el recubrimiento comprende uno o más materiales seleccionados de ceras insolubles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros solubles en agua, celulosas insolubles en agua y celulosas solubles en agua.
- 20 17. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 16, en los que los polímeros insolubles en agua comprenden polimetacrilatos.
18. Esferoides de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, en los que las celulosas insolubles en agua comprenden etilcelulosa.
- 25 19. Esferoides de acuerdo con las reivindicaciones 16, 17 o 18, en los que los polímeros solubles en agua comprenden polivinilpirrolidona.
20. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en los que las celulosas solubles en agua comprenden hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 30 21. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20, en los que la matriz contiene del 50 al 95 % en p/p de monoestearato de glicerilo.
- 35 22. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 21, en los que la matriz contiene del 75 al 95 % en p/p de monoestearato de glicerilo.
23. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 22, en los que la matriz contiene del 90 al 95 % en p/p de monoestearato de glicerilo.
- 40 24. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 23, en los que el aglutinante polimérico se elige a partir de polímeros de polivinilpirrolidona, carboxipolimetileno y ácido acrílico.
25. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 24, en los que la matriz contiene del 2 al 9 % en p/p de polivinilpirrolidona.
- 45 26. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 25, en los que la matriz contiene del 2,5 % al 7,5 % en p/p de polivinilpirrolidona.
- 50 27. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 26, en los que la matriz contiene del 4 % al 5 % en p/p de polivinilpirrolidona.
28. Esferoides de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 27, en los que al menos un ingrediente terapéuticamente activo está presente en la matriz.
- 55 29. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el o los agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden seleccionar de analgésicos, agentes antianginosos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antihipertrofia prostática benigna, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensores, agentes antiinflamatorios, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes anti tiroideos, agentes antiincontinencia urinaria, agentes antivíricos, agentes antihelmínticos, agentes ansiolíticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardiacos, potenciadores de la cognición, corticosteroides, inhibidores de la COX2, diuréticos, agentes de mejora de la disfunción eréctil, ácidos grasos esenciales y no esenciales, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, hipnóticos, inmunosupresores, queratolíticos, inhibidores de los leucotrienos, agentes reguladores de los lípidos, macrólidos; relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, opioides, inhibidores de la proteasa, sedantes, hormonas sexuales y estimulantes.
- 65



30. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende como principio activo un opioide elegido de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamorfina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiphetilo,, dipipanona, eptazocina, etoheptazina , etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, nalbufina, naloxona, naltrexona, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol y tilidina, y sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
31. Esferoides de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el opioide es clorhidrato de hidromorfona y la matriz contiene nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina.
32. Un procedimiento para la preparación de esferoides como se define en la reivindicación 11, que comprende las etapas de:
- a) formar una masa húmeda extruible que comprende monoestearato de glicerilo, agua y aglutinante polimérico;
  - b) extruir la masa húmeda;
  - c) esferonizar el extrudido;
  - d) secar y tamizar los esferoides resultantes;
  - e) recubrir los esferoides secos.
33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el material de recubrimiento comprende uno o más materiales seleccionados de ceras insolubles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros solubles en agua, celulosas insolubles en agua y celulosas solubles en agua.
34. Un esferoide que contiene, como adyuvante de la esferonización, monoestearato de glicerilo y un aglutinante polimérico, y que comprende además clorhidrato de hidromorfona y, opcionalmente, un agente humectante, en donde el esferoide no contiene nada o sustancialmente nada de celulosa microcristalina, y está rodeado por un recubrimiento de liberación controlada que comprende uno o más materiales elegidos de ceras insolubles en agua, polímeros insolubles en agua y polímeros solubles en agua.
35. Una forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende esferoides como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, conteniendo la forma de dosificación unitaria 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg o 24 mg de clorhidrato de hidromorfona.
36. Una forma farmacéutica de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 35, que contiene 4 mg de clorhidrato de hidromorfona y que, cuando se administra a sujetos sanos en un estudio de dosis única, proporciona una  $C_{máx}$  media y una media  $AUC_{0-inf}$ , cuyos intervalos de confianza del 90 % están dentro del  $\pm 20\%$  de 1,16 ng/ml y 10,35 ng.h/ml, respectivamente.

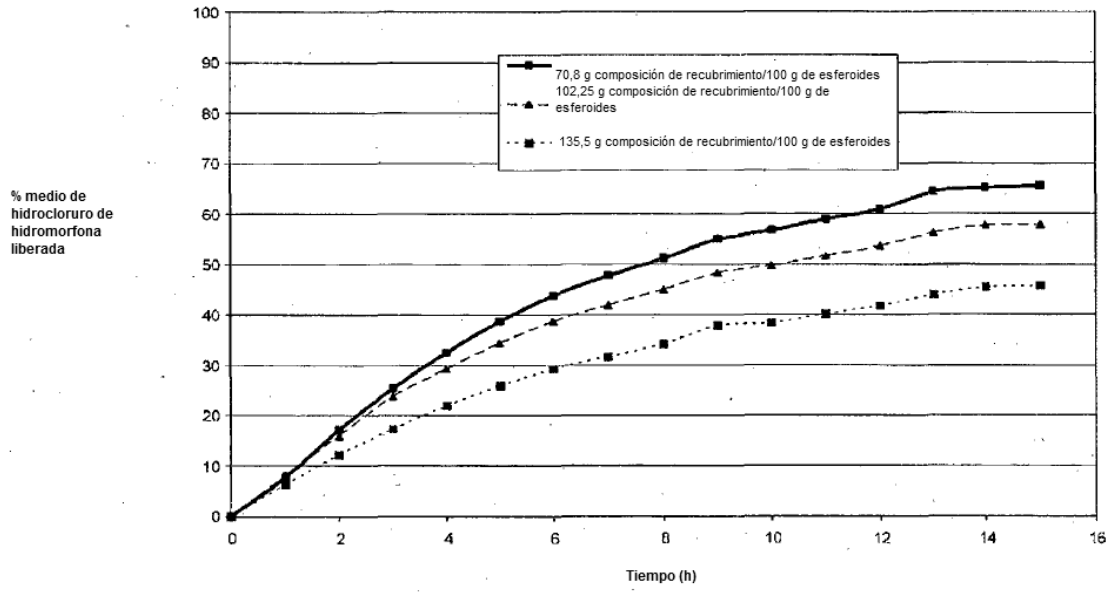


Figura 1

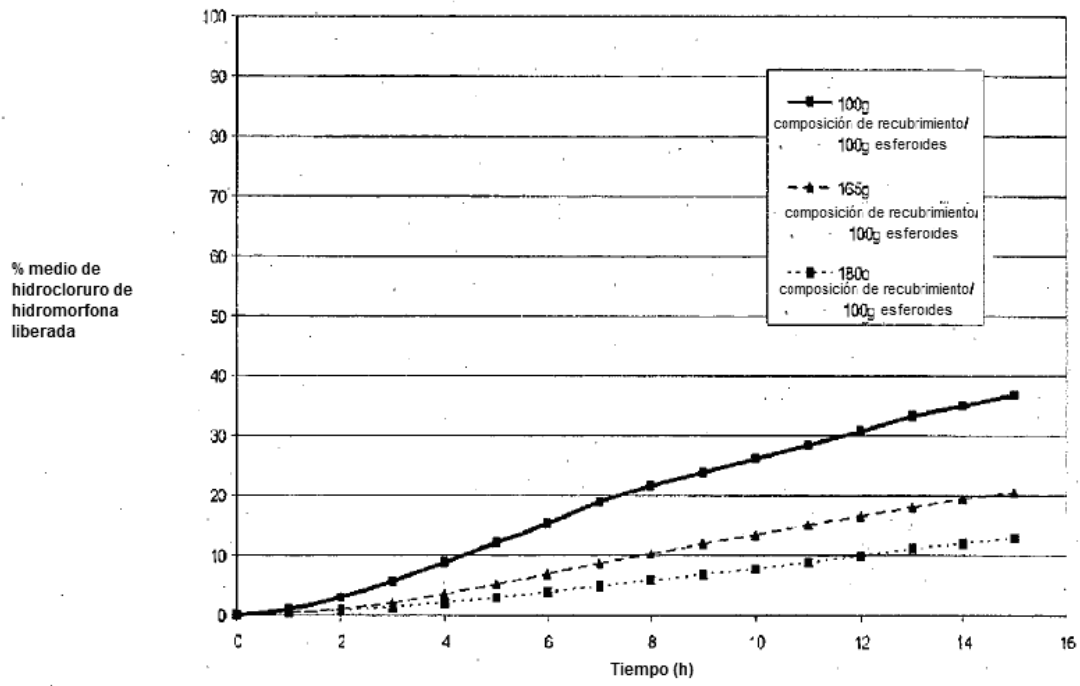


Figura 2

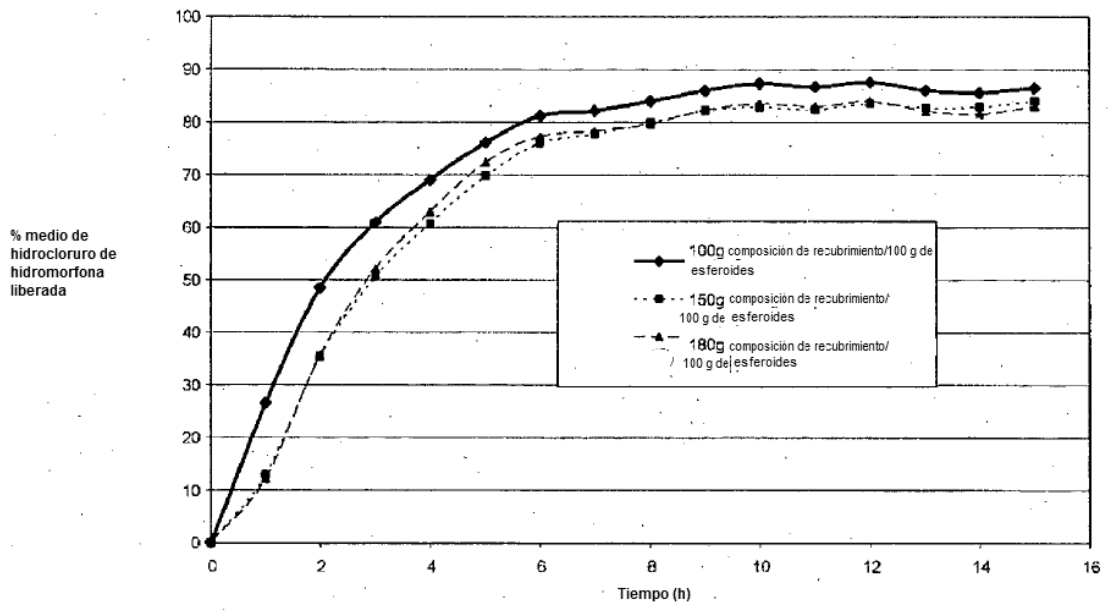


Figura 3

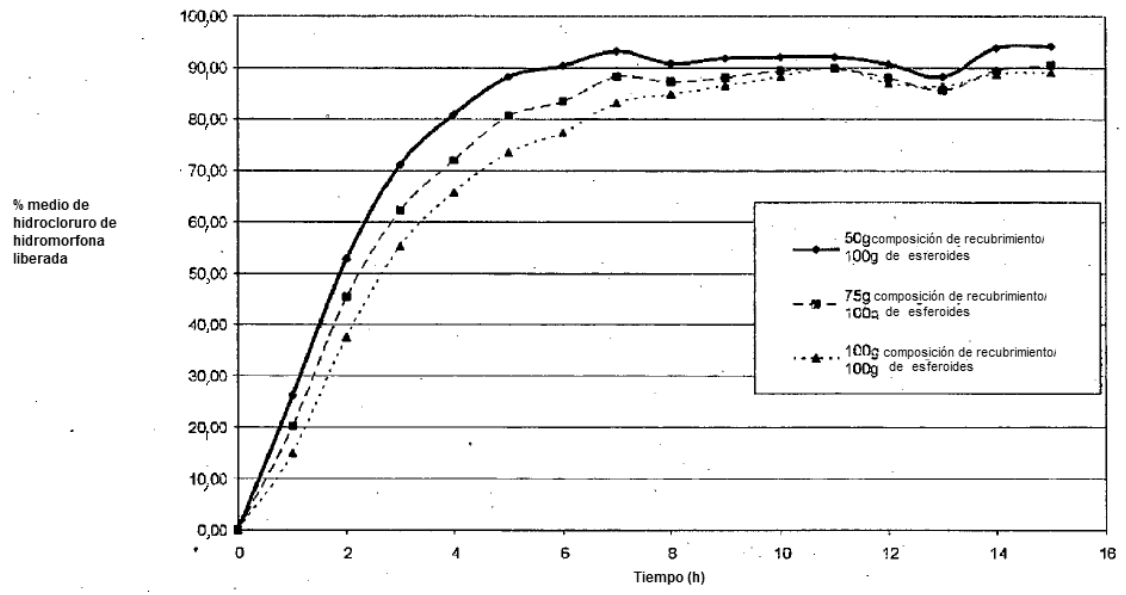


Figura 4