

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 877**

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: **24.09.2008** **E 08804667 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2341899**

54 Título: **Composición farmacéutica opioide de liberación controlada dependiente del pH con resistencia frente a la influencia del etanol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2015**

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)**  
**Kirschenallee 45**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BÄR, HANS;**  
**FÜRST, THOMAS;**  
**RENNER, GERHARD y**  
**GOTTSCHALK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 532 877 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

Composición farmacéutica opioide de liberación controlada dependiente del pH con resistencia frente a la influencia del etanol

Campo del invento

- 5 El invento se refiere a una composición farmacéutica opioide de liberación controlada dependiente del pH para fármacos narcóticos (opioides) con una susceptibilidad disminuida a la influencia del etanol sobre la liberación de un compuesto activo.

Antecedentes técnicos

- 10 El documento de solicitud de patente de los EE. UU. US 2003/0118641 A1 describe un procedimiento para reducir el problema de uso indebido de formas farmacéuticas orales que contienen opioides extraíbles. En este procedimiento, se debería llevar a realización en particular una resistencia a la extracción de compuestos activos por medio de disolventes domésticos habituales, tales como alcohol isopropílico, vodka, vinagre de vino blanco, agua caliente o peróxidos, HCl 0,01 N en alcohol diluido. Se propone formular el compuesto activo con un polímero formador de matriz y un material para intercambio de iones, p.ej. polímeros de estireno y divinilbenceno, en una forma reducida a un tamaño de micrómetros (micronizada). El material de intercambio de iones es crucial para la función de una resistencia aumentada a la extracción de los compuestos activos. Evidentemente, el polímero formador de matriz sirve como un agente que confiere estructura para el núcleo farmacéutico. Se especifica una larga lista de posibles sustancias para los polímeros formadores de matriz, que, entre muchas otras sustancias, comprenden también poli(metacrilatos). Unos preferidos agentes formadores de matriz son hidroxi-alquil de C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - celulosas.

- 20 El documento US 2004/0052731 A1 describe una forma farmacéutica, en particular apropiada para compuestos activos opioides, que debería contribuir a la reducción del potencial de uso indebido como un resultado de una administración inapropiada. Se propone combinar una variante lipófila de un compuesto activo con un aditivo insoluble en agua, tal como, por ejemplo, un ácido graso o polisacáridos reticulados solubles en agua.

- 25 El documento US 2005/0163856 A1 describe un procedimiento terapéutico para el tratamiento de pacientes que padecen de dolores con una forma farmacéutica que contiene oxycodona y tiene un reducido potencial de uso indebido como un resultado de una disolución en un disolvente y una subsiguiente administración inapropiada. Para esta finalidad, el compuesto activo deberá ser formulado con un polímero formador de matriz seleccionado entre el conjunto que consiste en hidroxipropil-celulosas, hidroxipropil-metil-celulosas o hidroxietil-celulosas.

- 30 El documento de solicitud de patente internacional WO 2006/002884 A1 describe formas de administración orales salvaguardadas contra un uso indebido, que contienen un polímero, en particular un poli(óxido de alquileo) que tiene una resistencia a la rotura de por lo menos 500 N.

- 35 El documento WO 2006/094083 A1 describe una forma farmacéutica que tiene unas características de liberación controlada de venlafaxina. Para la reducción del potencial de uso indebido por adición de etanol, el ingrediente activo es integrado dentro de una matriz de un polímero reticulado gelificable, p.ej. xantano. Otros polímeros hidrófobos, entre otros también unos polimetacrilatos, se pueden añadir como aditivos.

- 40 El documento WO 2006/125483 describe el uso de una mezcla de polímeros para la producción de formulaciones farmacéuticas revestidas y de formulaciones farmacéuticas con revestimientos de polímeros mixtos. Las mezclas de polímeros están destinadas a proporcionar unos perfiles modificados de liberación, producidos a medida de los deseos para los ciertos requisitos terapéuticos de diferentes ingredientes farmacéuticos, que no se pueden conseguir usando polímeros clásicos. No hay ninguna indicación acerca de formas farmacéuticas resistentes al etanol. En los Ejemplos se describen unas formas farmacéuticas revestidas con mezclas de Eudragit<sup>®</sup> NE y Eudragit<sup>®</sup> FS en unas relaciones de 5 a 50 % en peso de Eudragit<sup>®</sup> FS. Sin embargo no se usa en los ejemplos ni se recomienda en la descripción, talco en altas cantidades como se usan en el presente invento. El espesor apropiado de los revestimientos de 2 - 20 %, basado en el peso del núcleo, es mucho más bajo que los espesores requeridos para el presente invento.

- 50 El documento WO 1994/0022431 A1 describe una formulación farmacéutica oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de morfina para su administración. Ella consiste en por lo menos 50 partículas individuales con un tamaño de una partícula individual situado en el intervalo de 0,7 a 1,4 mm. Cada partícula tiene un núcleo que contiene una sal de morfina revestida con una capa de barrera. La capa de barrera contiene por lo menos un componente insoluble en agua seleccionado entre el conjunto formado por etil celulosa, copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico o metacrílico y ceras naturales, y un plastificante, para proporcionar liberación de fármacos a través de la capa de barrera de revestimiento que es sustancialmente independiente de valores del pH situados en el intervalo de 1,0 a 7,0. La resultante concentración en suero de la morfina obtenida es por lo menos un 50 % de la concentración máxima en suero durante por lo menos 12 horas después de la administración de una única dosis de dicha formulación.

El documento US 2007/053698 describe métodos para la administración con liberación prolongada de compuestos opioides, que incluyen, pero no se limitan a hidromorfona y oxycodona, que exhiben propiedades mejoradas con respecto a la ingestión concomitante con un alcohol acuoso.

#### Definiciones

5 Una composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH

Una composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH significa una composición farmacéutica que incluye un ingrediente farmacéutico, que es un opioide, y que se formula con polímeros formadores de películas, farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica muestra una liberación controlada, dependiente del pH, del ingrediente farmacéutico.

10 Liberación controlada dependiente del pH

El concepto de "liberación controlada dependiente del pH del ingrediente farmacéutico significa que cuando la composición farmacéutica es expuesta en un ensayo de disolución in vitro a medios USP tamponados con diferentes valores del pH de aproximadamente 1 escalón de pH en el intervalo de desde aproximadamente pH 1 hasta aproximadamente pH 7, la cantidad del ingrediente farmacéutico que se libera o disuelve en el medio en un cierto intervalo de tiempo difiere de una manera significativa en los medios con diferentes valores del pH.

15 Unos medios USP tamponados con diferentes valores del pH son conocidos para una persona experta en la especialidad. Unos medios USP con diferentes valores del pH pueden tener unos valores del pH, por ejemplo, de pH 1,2, pH 2,0, pH 5,8, pH 6,8 y pH 7,4. Un ensayo de disolución in vitro se puede llevar a cabo en un aparato para disolución USP, por ejemplo el aparato de nº II (paddle = paleta), 37°C, disolución y agitación a 100 rpm. Un cierto intervalo de tiempo puede ser por ejemplo el de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 o incluso más horas.

20 La velocidad de disolución en los medios con diferentes valores del pH difiere de manera significativa cuando se ensaya en unos medios con diferentes valores del pH a saber los pH de 1,2, 2,0, 4,5, 6,8 y 7,4.

25 Como ilustración, en contraste con el comportamiento de liberación controlada dependiente del pH del presente invento, un comportamiento de liberación controlada típicamente independiente del pH se muestra por ejemplo en el documento WO1994/022431A1 (véanse, especialmente, la página 13, tabla 5).

30 Especialmente, el comportamiento de liberación por el pH de la composición farmacéutica del presente invento es dependiente del pH a causa de su resistencia gástrica, lo que significa que en un medio USP de pH 1,2 no se libera más que un 10 % del ingrediente farmacéutico en el transcurso de 2 horas, mientras que a unos valores más altos del pH, por ejemplo a un pH de 7,4, se libera significativamente más de 10 % del ingrediente farmacéutico en el transcurso de 2 horas. En contraste con ello, la forma de liberación controlada independiente del pH del documento WO1994/022431A1 (véase, especialmente la página 13, tabla 5) puede mostrar una velocidad de liberación idéntica de 15 % después de 2 horas en un medio tamponado a un pH de 1, 2 o a un pH de 7,4.

#### Opioides

35 Un opioide en el sentido del presente invento significa un agente que se une a un receptor opioide como los que se encuentran en el sistema nervioso central o en el tracto gastrointestinal de un ser humano o animales mamíferos y muestra un efecto narcótico más o menos fuerte (agonista de opioide). A diferencia de los opioides, los antagonistas de opioides, como por ejemplo naloxona, también se pueden unir a receptores opioides pero no muestran efectos narcóticos fuertes. Un opioide en el sentido del presente invento comprende opioides seleccionados entre alcaloides del opio, opioides semisintéticos o opioides completamente sintéticos.

40 Los opioides en el sentido del presente invento incluyen sales, formas de base libre o ácido libre farmacéuticamente aceptables de alcaloides del opio, opioides semisintéticos o completamente sintéticos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a:

- sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares;
- metales alcalinotérreos tales como clorhidrato, sal de magnesio y similares;
- 45 • sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares;
- sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, N,N'-dibenciletlenodiamina y similares;
- sales de ácidos orgánicos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares;
- sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares.

50 Los ejemplos de alcaloides del opio comprenden morfina, codeína y tebaína.

Los ejemplos de opioides semisintéticos comprenden diamorfina (heroína), oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfona, oximorfona y nicomorfina.

5 Los ejemplos de opioides completamente sintéticos comprenden metadona, clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM), petidina (meperidina), cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina y fenazocina.

Los expertos en la técnica conocerán otros opioides. Los opioides preferidos en la práctica del presente invento están biodisponibles oralmente. Los opioides más preferidos comprenden morfina, hidromorfina, hidrocodona, oximorfona y oxycodona. Otros opioides son buprenorfina, hidromorfona, levorfanol, tramadol, tilidina, sufentanil, pentozocina, nalbufina, meperidina o fentanilo.

10 En una realización preferida del presente invento, la composición farmacéutica puede contener solamente un opioide (agonista de opioide) y ningún otro principio activo.

15 En otra realización preferida del presente invento, la composición farmacéutica puede contener mezclas de opioides diferentes (agonistas de opioides). Preferentemente, excepto por la mezcla opioide, no se puede incluir ningún otro ingrediente activo farmacéutico que no sea opioide, especialmente no puede contener ningún antagonista de opioide.

20 En otra realización preferida del presente invento, la composición farmacéutica puede contener una mezcla o una combinación de uno o más opioides (agonistas de opioides) y uno o más antagonistas de opioides. Preferentemente se pueden incluir solamente una combinación de un opioide y un antagonista de opioide. Las mezclas o combinaciones conocidas de agonistas de opioides y antagonistas de opioides son, por ejemplo, las combinaciones de pentazocina y naloxona, tilidina y naloxona, y morfina y naloxona (remítase, por ejemplo, a EP 1 810 678 A1 o US 2007/053698).

En otra realización preferida del presente invento, la composición farmacéutica contiene preferentemente un ingrediente activo farmacéutico que es un opioide (agonista de opioide) y, si procede, otro ingrediente activo farmacéutico, que no sea un opioide.

25 Mezcla de polímeros

La expresión mezcla de polímeros en el sentido del presente invento significa que la mezcla de

- 30
- i) 40-95% en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros, de por lo menos un polímero o copolímero vinílico esencialmente neutro insoluble en agua, y
  - ii) 5-60% en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros de por lo menos un polímero o copolímero aniónico, que es insoluble en un medio tamponado por debajo de un pH de 4,0 y soluble al menos en el intervalo desde un pH de 7,0 hasta un pH de 8,0.

35 El compuesto celulósico neutro, el cual también es un polímero presente en la capa de revestimiento, no se calcula como parte de esta mezcla de polímero sino que se calcula por separado en relación con el peso en seco de esta mezcla de polímeros. El emulsionante presente en la capa de revestimiento también se calcula en función del peso en seco de los compuestos i) y ii) de la mezcla de polímeros sin el polímero celulósico neutro.

Lubricantes no porosos inertes

La capa de revestimiento puede contener, además, de 110 a 250, de manera preferible 140 - 220 % en peso, calculado sobre el peso en seco de la mezcla de polímeros, de un lubricante inerte no poroso.

40 Los lubricantes (algunas veces denominados también agentes de deslizamiento (glidants) son unas sustancias farmacéuticamente aceptables que ayudan a evitar la aglomeración de los polímeros durante el proceso de revestimiento.

Unos lubricantes porosos, tales como polvos de sílice, no son apropiados para las finalidades del presente invento. Unas estructuras porosas pueden causar posiblemente unos efectos capilares que favorecen la penetración aumentada del revestimiento por unos medios etanólicos respectivamente alcohólicos acuosos.

45 El concepto de "inerte" significa que el lubricante normalmente no interactúa químicamente con otras sustancias y que no es soluble o sólo es escasamente soluble en agua y/o etanol. El concepto de no soluble o sólo escasamente soluble significa que se requieren más de 10 partes en peso de un disolvente por 1 parte en peso de un soluto. Además, los lubricantes no porosos inertes no influyen esencialmente sobre la temperatura de transición vítrea de la mezcla de polímeros del revestimiento.

50 Unos lubricantes tales como monoestearato de glicerol (GMS), que no se pueden aplicar en cantidades suficientes a la capa de revestimiento para transmitir una resistencia contra medios acuosos que contienen etanol, no son apropiados de por sí en el sentido del invento. Por lo tanto, el monoestearato de glicerol (GMS) no es inerte en el sentido del invento.

El lubricante inerte no poroso puede ser un componente de sílice estratificada, un pigmento o un compuesto de estearato.

El lubricante inerte puede ser estearato de Ca o Mg. El lubricante inerte puede ser  $\text{TiO}_2$ .

Es sumamente preferido como lubricante no poroso inerte el talco.

## 5 Formulaciones farmacéuticas resistentes al etanol

Las formulaciones farmacéuticas resistentes al etanol son unas formulaciones con unas cinéticas de liberación que no son afectadas de manera importante en la presencia de etanol. La resistencia al etanol puede un importante requisito de registro en el futuro cercano. Unos revestimientos farmacéuticos convencionales, particularmente sobre gránulos, no son suficientemente resistentes a un alcohol. Sorprendentemente, se encontró que unos revestimientos que combinan un agente formador de películas insoluble y otro soluble proporcionan una resistencia más alta a un alcohol.

Una formulación resistente al etanol o algunas veces también denominada áspera es definida comparando los datos de liberación in vitro a partir de ensayos a un pH de 1,2 y/o pH de 6,8 en un medio exento de alcohol y en medios equivalentes que contienen etanol al 40 % (para detalles, véase el anejo) y manteniendo una diferencia en los perfiles de liberación de menos que 15 % si la liberación en medios exentos de alcohol es menor que 20 % de la dosis total y una diferencia de menos que 30 % de diferencia si la liberación de la dosis total está entre 20 % y 80 %.

### Objetivo y logro

El presente invento se origina a partir de formas farmacéuticas de liberación controlada para una administración por vía oral. Este tipo de forma farmacéutica está destinado a una liberación de un compuesto activo que dura más largo tiempo, usualmente durante el paso por los intestinos. Se intenta conseguir, por medio de una formulación apropiada de la forma farmacéutica, que, después de un aumento inicial de la concentración del compuesto activo en el nivel en sangre, este nivel en sangre permanezca en el nivel terapéuticamente óptimo siempre que sea posible. Especialmente deberán evitarse unas concentraciones demasiado altas en el nivel en sangre del compuesto activo, que pueden tener efectos tóxicos.

En el caso de unas formulaciones retardadoras de la liberación de formas farmacéuticas orales, la influencia del jugo gástrico y de los jugos intestinales, en particular la fuerza iónica y el pH ambiental, han de tomarse en consideración sustancialmente de una manera conocida de por sí. Existe un problema en el hecho de que las relaciones ideales aquí supuestas para la liberación de un compuesto activo pueden ser alteradas por los hábitos de vida generales, por irreflexión o por comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o de bebidas que contienen etanol. En estos casos, la forma farmacéutica que está diseñada realmente para un medio exclusivamente acuoso, es expuesta adicionalmente a un medio que contiene etanol, de concentración más grande o más pequeña.

Teniendo en cuenta la disolución de las formas farmacéuticas de liberación retardada por vía oral en bebidas alcohólicas o la ingestión de las mismas simultánea o solapada con las bebidas alcohólicas, se puede producir una aceleración o deceleración indeseada o incluso crítica de la liberación de un compuesto activo. En la mayor parte de los casos, la presencia de etanol conduce a una aceleración de la liberación del ingrediente. Así, una aceleración es el problema principal, mientras que una deceleración es usualmente menos crítica. Una aceleración o una adición de más que un 30 % de la liberación del ingrediente activo farmacéutico de una manera absoluta para la liberación en % sin la presencia de etanol al 40 %, debe de ser considerada de una manera crítica.

Puesto que no todos los pacientes son conocedores del riesgo de ingerir simultáneamente una forma farmacéutica de liberación controlada y unas bebidas que contienen etanol, o que ellos no siguen o que no son capaces de seguir unos avisos, unos consejos o unas recomendaciones apropiados/as, el objeto es diseñar unas formas farmacéuticas de liberación retardada de tal manera que su modo de acción sea afectado lo menos que sea posible por la presencia de etanol.

La composición de liberación controlada dependiente del pH de acuerdo con el invento también se puede usar para reducir el riesgo de uso adictivo del ingrediente activo farmacéutico incluido por extracción in vitro usando medios que contienen etanol antes de la ingestión oral.

La finalidad del presente invento es expresivamente no estimular, favorecer o hacer posible la ingestión de bebidas que contienen etanol junto con formas farmacéuticas de liberación retardada, pero aliviar o evitar las consecuencias posiblemente fatales de un uso adictivo intencionado o inadvertido. In vitro significa que la extracción tiene lugar fuera del cuerpo humano, por ejemplo, por extracción del opioide mediante la adición de bebidas con un porcentaje de alcohol elevado como el whisky o el vodka a la forma farmacéutica en un vaso.

A causa de la imposibilidad de predecir efectos in vivo, el presente invento está basado en unas condiciones in vitro como bases de medición objetivamente comprensibles. Como una condición de ensayo restringida se pueden escoger unas condiciones in vitro de acuerdo con el método USP 1 (cesta), 100 rpm, tamponadas a un pH de 6,8 (Farmacopea Europea) en un medio con y sin la adición de 40 % (v/v = volumen/volumen) de etanol.

El objeto del invento se resuelve cuando la composición farmacéutica de liberación controlada cumple las siguientes condiciones:

- 5 • en unas condiciones de acuerdo con el método USP 1 (cesta), 100 rpm, tamponadas a un pH de 1,2 durante las dos primeras horas o un pH de 6,8 (Farmacopea Europea (EP)) durante el tiempo restante, respectivamente, en donde el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de menos que 20 % sin la adición de 40 % (v/v = volumen/volumen) de etanol, la diferencia en la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) no deberá ser de más que más o menos un 15 % del correspondiente valor de liberación sin 40 % (v/v) de etanol. Por ejemplo, en unas condiciones en las que el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de 18 % sin la adición de 40 % (v/v) de etanol, la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) de etanol no diferirá en más que más o menos un 15 % del valor de liberación sin 40 % (v/v) de etanol, lo que significa que puede estar en el intervalo de 3 a 33 %.
- 10 • en unas condiciones de acuerdo con el método USP 1 (cesta), 100 rpm, tamponadas a un pH de 1,2 durante las dos primeras horas o un pH de 6,8 (Farmacopea Europea (EP)) durante el tiempo restante, respectivamente, en donde el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de 20 - 80 % sin la adición de 40 % (v/v) de etanol, la diferencia en la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) no deberá ser de más que más o menos un 30 % del correspondiente valor de liberación sin 40 % (v/v) de etanol. Por ejemplo, en unas condiciones en las que el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de 50 % sin la adición de 40 % (v/v) de etanol, la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) de etanol no diferirá en más que más o menos un 30 % del valor de liberación sin 40 % (v/v) de etanol, lo que significa que puede estar en el intervalo de 20 a 80 %.

Una composición farmacéutica de liberación controlada, que cumple esta condición, puede ser considerada como resistente contra una liberación críticamente acelerada del compuesto activo por inconsciencia o por comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o de bebidas que contienen etanol.

25 Esta situación se refiere esencialmente al consumo simultáneo o subsiguiente de una bebida alcohólica juntamente con la ingestión de la forma farmacéutica de liberación controlada, de manera tal que la forma farmacéutica está expuesta a un fuerte medio que contiene etanol en el estómago o en los intestinos.

Un objeto del presente invento es proporcionar una composición farmacéutica para opioides que es resistente frente a la influencia del etanol.

30 Debido a que los opioides se liberarán preferiblemente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, más de 12 y hasta 16 o 24 horas, se necesita una composición farmacéutica resistente al etanol, donde el opioide se libere hasta un grado de 75% o menos, preferiblemente hasta un grado de 50-75%, más preferiblemente hasta un grado de 55-70%, después de 12 horas en un fluido gástrico simulado a un pH de 1.2 (USP) durante las 2 primeras horas y en un medio tamponado a un pH de 6,8 (USP) durante el tiempo restante con o sin la adición de 40% de etanol (v/v) en el medio.

35 Otro objeto es la estabilidad en el almacenamiento de la composición farmacéutica la cual debería mejorarse adicionalmente para estar en el intervalo de 60-100 expresada como valor  $f_2$  (estabilidad en el almacenamiento = buena).

#### Métodos de medición

40 La cantidad porcentual y compuesto activo liberado se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante una espectroscopia de UV en línea a una longitud de onda apropiada para el respectivo compuesto activo. También es posible la determinación por HPLC. La metodología resulta familiar para una persona experta en la especialidad.

45 La liberación de un compuesto activo se puede determinar de acuerdo con la USP, en particular la USP 28-NF23, capítulo general <711>, Dissolution (disolución), Aparato 1 (cesta), método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General General Drug Release Standard" [Artículos de liberación retardada (revestidos entericamente" patrón de liberación de fármaco general general] [se necesita corregir la cita!, método B (100 rpm, 37°C), tipo I de cesta, con la siguiente modificación: las formas farmacéuticas son ensayadas a un pH de 1,2 durante las dos primeras horas usando un medio HCl 0,1 N o a un pH de 6,8 usando un tampón de fosfato (Farmacopea Europea (EP)) durante el tiempo restante, que corresponde a un medio intestinal artificial. La medición en el medio acuoso que contiene etanol se lleva a cabo usando la cantidad apropiada de etanol al 40 % (v/v) en el medio.

50 Estabilidad en el almacenamiento

En general, las sustancias farmacológicas deberían evaluarse en las condiciones del almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que estudien la estabilidad térmica y, si procede, su sensibilidad a la humedad (directrices Q1A (R2) de ICH, 6 de febrero de 2003).

55 Condiciones aceleradas para las sustancias farmacológicas: 40 °C +/- 2 °C, 75% de HR (humedad relativa) +/- 5% de HR, recipientes cerrados, durante un periodo de 6 meses. La estabilidad en el almacenamiento se puede

expresar mediante el denominado factor de similitud  $f_2$  o valor  $f_2$ . El factor de similitud  $f_2$  es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia promedio entre los dos perfiles de liberación antes y después del almacenamiento. Durante la última década, el cálculo de  $f_2$  se ha convertido en un método recomendado en varias pautas de la FDA para la industria. La persona experta en la especialidad conoce el proceso de cálculo. Un valor  $f_2$  de 100 significa que no hay desviación en el cuadrado de la distancia promedio entre los dos perfiles de liberación antes y después del almacenamiento.

Se considera que la estabilidad en el almacenamiento es aceptable cuando la desviación del perfil de liberación antes y después del almacenamiento se expresa mediante un valor  $f_2$  de similitud de 50 o más pero menos de 60. Se considera que la estabilidad en el almacenamiento es buena cuando la desviación del perfil de liberación antes y después del almacenamiento se expresa mediante un valor de  $f_2$  de 60 a 100. La persona experta en la especialidad está muy familiarizada con la estabilidad en el almacenamiento.

Detalles del invento

El invento concierne a

Una composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH, que comprende

un núcleo, que comprende por lo menos un ingrediente activo farmacéutico, que es un opioide, en donde el núcleo está revestido al menos por una capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica,

en que la capa de revestimiento comprende una mezcla de polímeros a base de

i) 40 - 95, de manera preferible 60 - 95, más preferiblemente 70-90 % en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros, de por lo menos un polímero o copolímero vinílico esencialmente neutro, insoluble en agua, y

ii) 5 - 60, de manera preferible 5 - 40, más preferiblemente 10 - 30 % en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros, de por lo menos un polímero o copolímero aniónico, que es insoluble en un medio tamponado por debajo de un pH de 4,0 y es soluble por lo menos en el intervalo de desde un pH de 7,0 hasta un pH de 8,0,

caracterizada porque

la capa de revestimiento comprende además, contiene esencialmente o contiene de 110 a 250, de manera preferible 140-220% en peso de un lubricante inerte no poroso, de 1 a 35% en peso, de manera preferible 2-30% en peso, más preferible 5-25% en peso de por lo menos un compuesto celulósico neutro y de 1 a 25% en peso, de manera preferible 5-20% en peso, más preferible 5-15% en peso de por lo menos un emulsionante calculado cada uno sobre el peso en seco de la mezcla de polímeros.

Perfiles de liberación para los opioides

El invento proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para opioides, donde el ingrediente activo se libera hasta un grado de 75% o menos de manera preferible hasta un grado de 50-75%, más preferible hasta un grado de 55-70%, después de 12 horas en fluido gástrico simulado a un pH de 1,2 (USP) durante las 2 primeras horas y en medio tamponado a un pH de 6,8 (USP) durante el tiempo restante con o sin la adición de 40% (v/v) de etanol en el medio.

El núcleo

De manera de por sí conocida, los núcleos o núcleos de gránulos, que contienen el ingrediente activo forman la base para los revestimientos de (co)polímeros vinílicos. La granulación por compresión se puede llevar a cabo sobre esferas exentas de ingredientes activos (nonpareilles) o se pueden producir gránulos exentos de núcleos, o núcleos de gránulos. En primer lugar se produce un substrato redondeado, que contiene un ingrediente activo, con o sin un núcleo. Por medio de un proceso realizado en un lecho fluidizado, un líquido puede ser aplicado a los gránulos de un placebo o a otros materiales de soporte apropiados, siendo evaporado el agente disolvente o suspendedor. De acuerdo con el proceso de preparación, se puede añadir una etapa de desecación. Las etapas de atomización y de subsiguiente desecación se pueden repetir varias veces hasta que se aplique completamente la cantidad pretendida del ingrediente activo farmacéutico.

El ingrediente activo es llevado por regla general a un disolvente orgánico o a agua, y mezclado. Con el fin de garantizar la satisfactoria posibilidad de atomización de la mezcla, es usualmente necesario formular una mezcla con una viscosidad relativamente baja. Además del ingrediente activo, la dispersión puede contener otros excipientes farmacéuticos: agentes aglutinantes, tales como, una poli(vinilpirrolidona) (PVP), agentes de retención de la humedad, promotores de la desintegración, lubricantes, desintegrantes, (met)acrilatos, almidón y sus derivados, solubilizantes de azúcares u otros.

Unos apropiados procesos de aplicación se conocen por ejemplo a partir de la cita de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen" [Formas farmacéuticas revestidas] [Coated Pharmaceutical Forms] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, capítulo 7, páginas 165-196.

5 Los detalles son conocidos además para una persona experta en la especialidad a partir de libros de texto. Véanse, por ejemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de la tecnología farmacéutica] [Textbook of Pharmaceutical Technology]; editorial Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basilea.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], editorial George Thieme Verlag Stuttgart (1991), en particular los capítulos 15 y 16, páginas 626 -642.

10 - Gennaro, A., R. (coordinador de edición), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, páginas 1567-1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Teoría de las formas farmacéuticas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

15 Los núcleos de gránulos pueden ser redondeados por unos procedimientos tales como procesos de aglomeración con rotors, precipitación o atomización, en particular procesos de atomización en vórtice ultrasónico, para dar unos núcleos o unos núcleos de gránulos de tamaño definido, p.ej. de 50 a 2.500 µm, que todavía están sin revestir. Esto tiene la ventaja de que todo el volumen de un núcleo está disponible para la carga de un ingrediente activo. La carga de un ingrediente activo puede ser de esta manera aumentada de nuevo en relación con la forma de realización que tiene un núcleo inerte.

20 Un procedimiento para la compactación directa se puede usar con el fin de producir núcleos para minitables.

Junto al ingrediente activo farmacéutico, el núcleo puede comprender excipientes farmacéuticos: agentes aglutinantes tales como una celulosa y derivados de la misma, una poli(vinilpirrolidona) (PVP) humectantes, promotores de la desintegración, lubricantes, desintegrantes, un almidón y derivados del mismo, solubilizantes de azúcares u otros.

25 Capa de revestimiento que controla la liberación de la composición farmacéutica

El núcleo es revestido por lo menos por una, preferiblemente por una o más, con mayor preferencia por solamente una capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica. La capa de revestimiento transporta el efecto de resistencia del perfil de liberación contra medios acuosos que contienen etanol. La capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica, puede ser denominada también "una capa de revestimiento exterior" puesto que ella rodea al núcleo.

30 La capa de revestimiento (exterior) controla la liberación de la composición farmacéutica. La capa de revestimiento transporta el efecto de la resistencia del perfil de liberación contra medios acuosos que contienen etanol.

En el caso de existir incompatibilidades entre ingredientes del núcleo e ingredientes del revestimiento se puede aplicar un revestimiento inferior aislante entre el núcleo y la capa de revestimiento (exterior).

35 La capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica, puede ser cubierta además con un revestimiento superior no funcional, preferiblemente soluble en agua, que esencialmente no tiene ninguna influencia sobre las características de liberación.

40 Después de la producción de los núcleos o núcleos de gránulos que contienen un ingrediente activo, éstos son provistos, en unos procesos de atomización, con la capa de revestimiento, de manera tal que se obtienen núcleos revestidos o núcleos de gránulos revestidos, respectivamente. El revestimiento se produce mediante una aplicación por atomización a partir de una solución orgánica, o preferiblemente a partir de dispersiones acuosas. Para la realización, es crucial aquí que resulten unos revestimientos uniformes, exentos de poros. Por regla general, los gránulos revestidos son subsiguientemente secados adicionalmente durante unos pocos minutos después de la aplicación por atomización, antes de que comience el proceso de acondicionamiento. Por regla general, los revestimientos poliméricos contienen unos excipientes farmacéuticamente habituales, tales como, por ejemplo, agentes de liberación o plastificantes.

45 La capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica, puede estar presente en una proporción de por lo menos 30 % en peso, calculada sobre el peso del núcleo. El revestimiento está presente preferiblemente en una proporción de 60 - 250, de manera más preferible de 75 - 180 % en peso, calculada sobre el peso del núcleo.

50 El espesor medio de la capa de revestimiento puede estar situado en un intervalo de aproximadamente 10 - 1000, preferiblemente en el intervalo de 50 - 500 µm.

Gránulos revestidos

La composición farmacéutica de liberación controlada puede estar presente de manera preferible en forma de gránulos revestidos, minitables o tabletas con un diámetro medio global de 100 a 5.000, de manera preferible de 100 a 2.000, más preferiblemente de 300 a 1.000  $\mu\text{m}$ .

- 5 La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con el invento puede estar presente en la forma de gránulos revestidos con un diámetro medio global situado en el intervalo comprendido entre 100 y 700  $\mu\text{m}$ , de manera preferible por encima de 200  $\mu\text{m}$  o por encima de 500  $\mu\text{m}$  o en el intervalo comprendido entre 250 y 400  $\mu\text{m}$ .

- 10 La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con el invento puede estar presente en la forma de minitables o tabletas con un diámetro medio global situado en el intervalo comprendido entre 1.400 y 5.000  $\mu\text{m}$ , de manera preferible de 1.500 a 4.000, más preferiblemente de 1.800 a 3.500  $\mu\text{m}$ .

Cuando los gránulos revestidos tienen un diámetro promedio global comprendido en el intervalo entre 100 y 700  $\mu\text{m}$ , de manera preferible por encima de 200  $\mu\text{m}$  o por encima de 500  $\mu\text{m}$  o en el intervalo comprendido entre 250 y 400  $\mu\text{m}$ , la capa de revestimiento deberá estar presente en una cantidad de por lo menos 100% en peso calculado sobre el peso del núcleo.

- 15 Cuando los gránulos revestidos tienen un diámetro promedio global comprendido en el intervalo entre 1.400 y 5.000  $\mu\text{m}$ , de manera preferible por encima de 2.000 o por encima de 2.500 o en el intervalo entre 2.500 y 3.500  $\mu\text{m}$ , la capa de revestimiento deberá estar presente en una cantidad de por lo menos 50% en peso, por lo menos 100% en peso, por lo menos 140% en peso, calculado sobre el peso del núcleo.

Minitables

- 20 La composición farmacéutica de liberación controlada puede estar presente de manera preferible en la forma de minitables revestidas, en donde estas minitables tienen un diámetro medio de 1 a 5 mm.

Polímeros o copolímeros vinílicos esencialmente neutros, insolubles en agua

- 25 Se entiende que el concepto de "polímeros o copolímeros esencialmente neutros, insolubles en agua" significa aquellos polímeros o copolímeros que son insolubles en agua a lo largo de todo el intervalo de valores de pH de 1 a 14 y son solamente hinchables en agua.

Un polímero vinílico se origina a partir de la polimerización de unos monómeros con grupos vinilo tales como monómeros (met)acrílicos.

- 30 El concepto de "esencialmente neutro" se entiende en el sentido de que los polímeros, si es que los contienen, pueden contener solamente pequeñas cantidades de grupos iónicos. Incluso si están presentes pequeñas cantidades de grupos iónicos, el comportamiento físico-químico de dichos polímeros es casi el mismo que el comportamiento físico-químico de polímeros sin ningún grupo iónico. El concepto de "esencialmente neutro" se entiende especialmente en el sentido de que los polímeros contienen menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos 2 o menos de 1 % en peso de residuos monoméricos con grupos laterales aniónicos o catiónicos. Preferiblemente, los polímeros o copolímeros vinílicos neutros, insolubles en agua, no contienen ningún grupo catiónico. De la manera más preferible, los polímeros o copolímeros vinílicos esencialmente neutros, insolubles en agua, no contienen en absoluto ningún grupo iónico y por lo tanto son unos polímeros vinílicos insolubles en agua neutros (neutros en un 100 %).

- 40 Los polímeros (met)acrílicos especialmente insolubles en agua, que se componen de 5 o 10 % en peso de residuos monoméricos que contienen grupos catiónicos de amonio cuaternario, p.ej. del tipo Eudragit<sup>®</sup> RS o Eudragit<sup>®</sup> RL, no son apropiados para las finalidades del presente invento, puesto que las resultantes composiciones farmacéuticas no son suficientemente resistentes contra la influencia de etanol al 40 %.

- 45 En general está presente en la composición farmacéutica solamente un polímero o copolímero vinílico insoluble en agua, esencialmente neutro o un tipo de polímero de esta clase. Sin embargo, también es posible, si fuese apropiado, que dos o más polímeros o copolímeros insolubles en agua o dos o más tipos de polímeros o copolímeros de esta clase estén presentes unos junto a otros o en una mezcla.

Polímeros vinílicos insolubles en agua del tipo de poli(acetato de vinilo)

Unos apropiados polímeros insolubles en agua son del tipo de polímeros de poli(acetato de vinilo) o de copolímeros derivados de los mismos.

- 50 Ejemplos de polímeros o copolímeros del tipo de poli(acetato de vinilo), insolubles en agua, son un poli(acetato de vinilo) (PVAc, Kollicoat), un copolímero de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona (Kollidon<sup>®</sup> VA64).

Copolímeros (met)acrílicos insolubles en agua

Entre los copolímeros (met)acrílicos insolubles en agua, unos copolímeros de metacrilatos neutros o esencialmente neutros son apropiados para las finalidades del presente invento.

Copolímeros de (met)acrilatos neutros (del tipo EUDRAGIT® NE)

5 Unos copolímeros de metacrilatos neutros o esencialmente neutros se componen al menos en un grado de más de 95 % en peso, en particular en un grado de por lo menos 98 % en peso, de manera preferible en un grado de por lo menos 99 % en peso, en particular en un grado de por lo menos 99 % en peso, de la manera preferible en un grado de 100 % en peso, de monómeros de (met)acrilatos con radicales neutros, especialmente con radicales alquilo de C<sub>1</sub> hasta C<sub>4</sub>.

10 Unos apropiados monómeros de (met)acrilatos con radicales neutros son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo. Se da la preferencia al metacrilato de metilo, al acrilato de etilo y al acrilato de metilo.

15 Unos monómeros de metacrilatos con radicales aniónicos, por ejemplo ácido acrílico y/o ácido metacrílico, pueden estar presentes en unas pequeñas proporciones de menos que 5 % en peso, de manera preferiblemente de no más que 2 % en peso, de manera más preferible de no más que 1 o de 0,05 a 1 % en peso.

Unos ejemplos apropiados son unos copolímeros de (met)acrilatos neutros o virtualmente neutros, que se componen de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo, de 60 a 80 % en peso de metacrilato de metilo y de 0 a menos que 5 % en peso, preferiblemente de 0 a 2 o de 0,05 a 1 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT® NE).

20 Los EUDRAGIT® NE y EUDRAGIT® NM son unos copolímeros que se componen de unidades polimerizadas por radicales libres de 30 % en peso de acrilato de etilo y de 70 % en peso de metacrilato de metilo.

Un apropiado polímero insoluble en agua es un copolímero que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres, de más que 95 hasta 100 % en peso de ésteres de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico y de menos que 5 % en peso de ácido acrílico o metacrílico

Polímeros aniónicos solubles en agua

25 Un polímero aniónico soluble en agua en el sentido del presente invento, es un polímero que es insoluble por debajo de un pH de 5,0 y soluble por lo menos en el intervalo de desde un pH de 7,0 hasta un pH de 8,0, de manera preferible en el intervalo de valores del pH de desde 6,0 hasta 8,0, de manera sumamente preferible soluble en el intervalo de 5,5 a 8,0 en un medio tamponado apropiado, preferiblemente un medio tamponado de acuerdo con las normas de la USP o la Farmacopea Europea. La mayor parte de los polímeros que son solubles en el intervalo de desde un pH de 7,0 hasta un pH de 8,0 en un medio acuoso tamponado apropiado, no son solubles ni en agua pura ni en agua desmineralizada.

Derivados celulósicos aniónicos solubles en agua

35 Los derivados celulósicos aniónicos están basados en una cadena celulósica natural y están modificados químicamente con compuestos aniónicos. El polímero puede estar neutralizado de modo parcial o total, preferiblemente con iones de metales alcalinos. Ejemplos de derivados celulósicos aniónicos son los compuestos acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxil propil metil celulosa (HPMCP), carboxi metil celulosa (CMC), acetato succinato de hidroxil propil metil celulosa (HPMCAS) o acetato succinato de celulosa (CAS).

Copolímeros de (met)acrilatos aniónicos solubles en agua

40 Un apropiado copolímero de (met)acrilato aniónico soluble en agua se compone de unidades polimerizadas por radicales libres de 25 a 95, de manera preferible de 40 a 95, en particular de 60 a 40 % en peso de ésteres de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales libres, y de 75 a 5, de manera preferible de 60 a 5, en particular de 40 a 60 % en peso de monómeros de (met)acrilatos que tienen un grupo aniónico.

45 Las proporciones mencionadas se suman normalmente hasta 100 % en peso. Sin embargo, también es posible además, sin que esto conduzca a ningún perjuicio ni a ninguna alteración de las propiedades esenciales del invento, que estén presentes unas pequeñas cantidades, situadas en la región de hasta 10 o de 0 a 10, por ejemplo de 1 a 5 % en peso, de otros monómeros capaces de experimentar una copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. Sin embargo, se prefiere que no estén presentes estos otros monómeros capaces de experimentar una polimerización vinílica. Se prefiere generalmente que ningún otro monómero, excepto los explícitamente mencionados, esté presente en los copolímeros de (met)acrilatos aniónicos solubles en agua.

50 Los ésteres de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico son en particular metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un monómero de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico es, por ejemplo, el ácido acrílico, dándose preferencia al ácido metacrílico.

5 Unos apropiados copolímeros de (met)acrilatos aniónicos son los que se componen de 40 a 60 % en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40 % en peso de metacrilato de metilo o de 60 a 40 % en peso de acrilato de etilo (de los tipos EUDRAGIT<sup>®</sup> L o EUDRAGIT<sup>®</sup> L 100-55).

El EUDRAGIT<sup>®</sup> L es un copolímero de 50 % en peso de metacrilato de metilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico. Se puede señalar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico en un jugo intestinal o en un fluido intestinal simulado es un pH de 6,0.

10 El EUDRAGIT<sup>®</sup> L 100-55 es un copolímero de 50 % en peso de acrilato de etilo y de 50 % en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT<sup>®</sup> L 30 D-55 es una dispersión que comprende 30 % en peso de EUDRAGIT<sup>®</sup> L 100-55. Se puede señalar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo en un jugo intestinal o en un fluido intestinal simulado es un pH de 5,5.

15 Son similarmente apropiados unos copolímeros de (met)acrilatos aniónicos que se componen de 20 a 40 % de ácido metacrílico y de 80 a 60 % de metacrilato de metilo (del tipo EUDRAGIT<sup>®</sup> S). Se puede señalar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo específico de un jugo intestinal o en un fluido intestinal simulado es un pH de 7,0.

20 Unos apropiados copolímeros de (met)acrilatos son los que se componen de 10 a 30 % en peso de metacrilato de metilo, de 50 a 70 % en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15 % en peso de ácido metacrílico (del tipo EUDRAGIT<sup>®</sup> FS). Se puede señalar que el pH del comienzo de la liberación del ingrediente activo en un jugo intestinal o en un fluido intestinal simulado es un pH de 7,0.

El EUDRAGIT<sup>®</sup> FS es un copolímero polimerizado a base de 25 % en peso de metacrilato de metilo, de 65 % en peso de acrilato de metilo y de 10 % en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT<sup>®</sup> FS 30 D es una dispersión que comprende 30 % en peso de EUDRAGIT<sup>®</sup> FS.

Es adicionalmente apropiado un copolímero que se compone

- 25
- de 20 a 34 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
  - de 20 a 69 % en peso de acrilato de metilo y
  - de 0 a 40 % en peso de acrilato de etilo y/o, cuando sean apropiados,
  - de 0 a 10 % en peso de otros monómeros capaces de una copolimerización vinílica

30 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2 subsección 3.3.3., no ha de ser de más que 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente apropiado, a causa de sus buenas propiedades de alargamiento a la rotura, para comprimir unos gránulos a la forma de tabletas.

Es adicionalmente apropiado un copolímero que se compone

- 35
- de 20 a 33 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,
  - de 5 a 30 % en peso de acrilato de metilo,
  - de 20 a 40 % en peso de acrilato de etilo y
  - de más que 10 a 30 % en peso de metacrilato de butilo y, cuando sean apropiados,
  - de 0 a 10 % en peso de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica, en donde las proporciones de los monómeros se suman hasta 100 % en peso,

40 con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3. (temperatura de punto central  $T_{mg}$ ) ha de ser de 55 a 70°C. Los copolímeros de este tipo son particularmente apropiados, a causa de sus buenas propiedades mecánicas, para comprimir gránulos a la forma de tabletas.

45 El copolímero antes mencionado se compone en particular de unidades polimerizadas por radicales libres

- de 20 a 33, de manera preferible de 25 a 32, de manera particularmente preferible de 28 a 31 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, dándose la preferencia al ácido metacrílico,

de 5 a 30, de manera preferible de 10 a 28, de manera particularmente preferible de 15 a 25 % en peso de acrilato de metilo,

de 20 a 40, de manera preferible de 25 a 35, de manera particularmente preferible de 18 a 22 % en peso de acrilato de etilo, y

- 5 de más que 10 a 30, de manera preferible de 15 a 25, de manera particularmente preferible de 18 a 22 % en peso de metacrilato de butilo,

en donde la composición de monómeros se escoge de manera tal que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70°C, de manera preferible de 59 a 66, de manera particularmente preferible de 60 a 65 °C.

- 10 La temperatura de transición vítrea significa, en esta conexión, en particular la temperatura de punto central  $T_{mg}$  de acuerdo con la norma ISO 11357-2, subsección 3.3.3. La medición tiene lugar sin añadir ningún agente plastificante, con un contenido de monómeros residuales (REMO, acrónimo de residual monomer contents) de menos que 100 ppm, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min y bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 15 El copolímero consiste de manera preferible desde esencialmente hasta exclusivamente 90, 95 o de 99 a 100 % de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos de proporciones que se han indicado anteriormente.

- 20 Sin embargo, es posible, sin que esto conduzca necesariamente a un perjuicio de las propiedades esenciales, que estén presentes adicionalmente unas pequeñas cantidades en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5 % en peso, de otros monómeros capaces de copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinil-malónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o derivados de los mismos.

Preparación de copolímeros de (met)acrilatos aniónicos

- 25 Los copolímeros de (met)acrilatos aniónicos se pueden preparar de una manera de por sí conocida mediante una polimerización por radicales libres de los monómeros (véanse, por ejemplo, los documentos de solicitudes de patentes europeas EP 0 704 207 A2 y EP 0 704 208 A2). Un copolímero de acuerdo con el invento se puede preparar de una manera por sí conocida mediante una polimerización en emulsión por radicales libres en una fase acuosa en la presencia, preferiblemente, de agentes emulsionantes aniónicos, por ejemplo por el procedimiento descrito en el documento de patente alemana DE-C 2 135 073.

- 30 El copolímero se puede preparar por procedimientos convencionales de polimerización por radicales libres de una manera continua o discontinua (procesos por tandas) en la presencia de agentes iniciadores formadores de radicales libres y, cuando sean apropiados, de agentes reguladores para ajustar el peso molecular sin diluir, en solución, por polimerización de perlas o en emulsión. El peso molecular medio  $M_w$  (media ponderada, determinada por ejemplo midiendo la viscosidad de una solución) puede estar situado por ejemplo en el intervalo de 80 000 o 1 000 000 (g/mol). Es preferida la polimerización en emulsión en fase acuosa en la presencia de agentes iniciadores solubles en agua y de agentes emulsionantes (preferiblemente aniónicos).

- 35 En el caso de una polimerización en masa (a granel), el copolímero se puede obtener en forma sólida por trituración, extrusión, granulación o corte en caliente.

- 40 Los copolímeros de (met)acrilatos se obtienen de una manera de por sí conocida mediante polimerización en masa (a granel) por radicales libres, en solución, de perlas o en emulsión. Ellos deben ser llevados, antes del tratamiento, al intervalo de tamaños de partículas del invento por apropiados procesos de trituración, desecación o atomización. Esto puede tener lugar simplemente por trituración de gránulos extrudidos y enfriados o por corte en caliente.

- 45 El uso de polvos puede ser ventajoso especialmente en mezcla con otros polvos o líquidos. Unos aparatos apropiados para producir polvos son familiares para una persona experta, p.ej. molinos de chorros de aire, molinos de discos con púas, molinos de compartimentos. Es posible, cuando sea apropiado, incluir unas apropiadas etapas de tamizado. Un molino apropiado para cantidades industriales grandes es, por ejemplo, un molino de chorros opuestos (Multi No. 4200) que se hace funcionar con una presión manométrica de aproximadamente 6 bares.

Neutralización parcial

- 50 Los polímeros aniónicos pueden ser neutralizados de manera parcial o total mediante unas bases. Unas bases apropiadas son las mencionadas expresamente en los documentos EP 0 088 951 A2 o WO 2004/096185 o que se pueden derivar de ellos. En particular: una solución de hidróxido de sodio, una solución de hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trietanolamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, citrato trisódico, o bien amoníaco o aminas toleradas fisiológicamente tales como trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano. Otras bases orgánicas catiónicas apropiadas son los aminoácidos de carácter básico histidina, arginina y/o lisina.

## Formas farmacéuticas de partículas múltiples

La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con el invento puede tener la forma de gránulos , que están contenidos en una forma farmacéutica de partículas múltiples, en la forma de una tableta comprimida, o de cápsulas, saquitos (bolsitas), tabletas efervescentes o polvos reconstituibles.

## 5 Revestimiento superior y revestimientos inferiores

La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con el invento puede ser revestida adicionalmente con un revestimiento inferior y/o un revestimiento superior.

10 Un revestimiento inferior puede estar situado entre el núcleo y la capa de revestimiento que controla la liberación de la sustancia activa farmacéuticamente (capa controladora). Un revestimiento inferior puede tener la función de separar unas sustancias del núcleo con respecto de unas sustancias de la capa controladora que pueden ser incompatibles unas con otras. El revestimiento inferior no tiene esencialmente ninguna influencia sobre las características de liberación. Un revestimiento inferior es de manera preferible esencialmente soluble en agua, por ejemplo puede consistir en sustancias tales como una hidroxil propil metil celulosa (HPMC) como agente formador de película. El espesor medio de la capa de revestimiento inferior es muy delgado, por ejemplo no es de más que 15  $\mu\text{m}$ , de manera preferible no es de más que 10  $\mu\text{m}$ .

20 Un revestimiento superior es también de manera preferible esencialmente soluble en agua. Un revestimiento superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o de protegerla contra influencias del medio ambiente, por ejemplo contra la humedad durante el almacenamiento. El revestimiento superior puede constar de un agente aglutinante, por ejemplo un polímero soluble en agua tal como un polisacárido o una HPMC, o un compuesto de azúcar tal como sacarosa. El revestimiento superior puede contener además unos excipientes farmacéuticos tales como pigmentos o lubricantes, en pequeñas cantidades. El revestimiento no tiene esencialmente ninguna influencia sobre las características de liberación.

Las expresiones revestimiento inferior y revestimiento superior son bien conocidas para una persona experta en la especialidad.

## 25 Procedimiento para producir una forma farmacéutica de acuerdo con el invento

La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con el invento se puede producir de una manera de por sí conocida mediante procesos habituales farmacéuticamente, tales como una compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, y subsiguiente redondeo, granulación en húmedo o en seco o granulación por compresión directa o por fijación de polvos (extensión de capas de polvo) sobre perlas libres de ingredientes activos o núcleos neutros (nonpareilles) o de partículas que contienen ingredientes activos o por aplicación del revestimiento de polímeros en un proceso de atomización o mediante una granulación en lecho fluidizado.

## Excipientes/aditivos habituales

35 El núcleo puede contener además, junto al ingrediente activo farmacéutico, unos excipientes o aditivos habituales, respectivamente de una manera conocida para una persona experta en la especialidad. Los excipientes adicionales no son cruciales para el invento.

40 La capa de revestimiento también puede contener además, junto con la mezcla de polímeros, el lubricante inerte no poroso, el compuesto celulósico neutro y el emulsionante como ingredientes esenciales, contiene además excipientes o aditivos habituales, respectivamente, en una manera conocida por la persona experta en la especialidad. Sin embargo, si la capa de revestimiento contiene excipientes estos son siempre diferentes de los ingredientes esenciales, que son los polímeros o mezcla polimérica, el lubricante inerte no poroso, el compuesto celulósico neutro y el emulsionante. Al contrario que los ingredientes esenciales, que son los polímeros de la mezcla de polímeros, el lubricante inerte no poroso, el compuesto celulósico neutro y el emulsionante, los excipientes adicionales no son cruciales para el invento. Los excipientes adicionales no contribuyen a los efectos inventivos beneficiosos. De manera preferible, la cantidad de excipientes adicionales de la capa de revestimiento es menos de 5% en peso, más preferiblemente menos de 2% en peso calculado sobre el peso en seco de la capa de revestimiento total. De la manera más preferible, no hay excipientes adicionales en la capa de revestimiento.

50 Los excipientes o aditivos habituales se deberán añadir respectivamente sólo en unas cantidades que no influyan negativamente sobre la función del núcleo o la capa de revestimiento exterior de acuerdo con el invento, como aquí se describe. Como pauta de guía se pueden usar los excipientes o aditivos habituales por ejemplo de una manera similar o idéntica a la de los ejemplos de realización que aquí se describen.

55 Unos excipientes habituales en farmacia, ocasionalmente citados también como aditivos habituales, se añaden a la formulación del invento, preferiblemente durante la producción de los gránulos o polvos. Desde luego, es siempre necesario que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y usables en particular en medicamentos sin ningún riesgo para los pacientes.

Estas cantidades empleadas y el uso de excipientes habituales en la farmacia para revestimientos o estratificaciones de medicamentos son familiares para un profesional experto. Ejemplos de posibles excipientes o aditivos habituales en farmacia son agentes de liberación, pigmentos, agentes estabilizadores, agentes antioxidantes, agentes formadores de poros, agentes promotores de la penetración, agentes de brillo, sustancias aromatizantes o sustancias saboreantes. Ellos sirven como medios auxiliares de tratamiento y están destinados a asegurar un proceso de producción confiable y reproducible y una buena estabilidad a largo plazo, o ellos consiguen unas propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Ellos son añadidos a las formulaciones de polímeros antes del tratamiento y pueden influir sobre la permeabilidad de los revestimientos, siendo posible utilizar esto cuando sea apropiado como parámetro de control adicional.

#### 10 Pigmentos:

Como ya se ha mencionado se pueden utilizar pigmentos en la capa de revestimiento con la función de lubricantes inertes no porosos para favorecer la resistencia contra la influencia del etanol. Si se añaden adicionalmente pigmentos como excipientes que no contribuyen al invento estos se pueden añadir como un revestimiento superior sobre la capa de revestimiento para conferir algo de color. Los pigmentos que se van a utilizar con la función de lubricantes inertes no porosos en la capa de revestimiento o como excipientes que no contribuyen al invento son generalmente, desde luego, no tóxicos y adecuados para finalidades farmacéuticas. En lo que concierne a esto véanse también, por ejemplo las citas de: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel* (Colorantes para alimentos) Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, nº 4, página 156 (1978); y Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980.

20 Ejemplos de pigmentos son amarillo anaranjado, laca de rojo de cochinilla, pigmentos coloreados basados en alúmina o colorantes azoicos, colorantes de ácidos sulfónicos, amarillo anaranjado S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), índigo carmín (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), amarillo de quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorrubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Red 2) y verde brillante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Los números **E** indicados para los pigmentos se refieren a una numeración EU (europea). En lo concerniente a esto véase también, la cita "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe for Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, nº 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980. Los números FD&C se refieren a la aprobación en alimentos, fármacos y cosméticos por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) descritos en: U.S. Food and Drug Administration, Centro para Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada, Oficina de Cosméticos y Colorantes: Código de Reglamentaciones Federales - Título 21, Reglamentaciones para Aditivos de Colorantes, parte 82, Lista de Colorantes Certificados Numerados Provisionalmente y Especificaciones (CFR 21 parte 82).

#### Agentes plastificantes

35 Unos aditivos adicionales pueden ser también agentes plastificantes. Unos agentes plastificantes se pueden añadir de manera favorable a la capa de revestimiento. Las cantidades usuales están situadas entre 0 y 50, de manera preferible entre 5 y 20, % en peso, basado en la mezcla de polímeros de la capa de revestimiento de capa. De manera preferible, esencialmente no hay o no se añaden plastificantes a la capa de revestimiento.

40 Los agentes plastificantes pueden influir sobre la funcionalidad de la capa de polímeros, dependiendo del tipo (lipófilo o hidrófilo) y de la cantidad añadida. Los agentes plastificantes consiguen, mediante una interacción física con los polímeros, una reducción en la temperatura de transición vítrea y favorecen la formación de películas, dependiendo de la cantidad añadida. Unas sustancias apropiadas tienen usualmente un peso molecular comprendido entre 100 y 20 000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, p.ej. grupos hidroxilo, éster o amino.

45 Ejemplos de agentes plastificantes apropiados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y poli(etilen glicoles) de 200 a 12 000. Unos agentes plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC), acetil citrato de trietilo (ATEC) y sebacato de dibutilo (DBS). Se deberán mencionar adicionalmente unos ésteres que usualmente son líquidos a la temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferiblemente los ésteres de ácido cítrico y de ácido sebácico.

La adición de los agentes plastificantes a la formulación se puede llevar a cabo de una manera conocida, de manera directa, en solución acuosa o después de un tratamiento previo de la mezcla. También es posible emplear mezclas de agentes plastificantes.

Adición de un compuesto celulósico neutro en el revestimiento

55 La capa de revestimiento además contiene entre 1 y 35% en peso, de manera preferible 2-30% en peso, más preferible 5-25% en peso, calculado sobre el peso en seco de la mezcla de polímeros (compuestos i) y ii)), de por lo menos un compuesto celulósico neutro. El compuesto celulósico neutro es un derivado neutro de la celulosa y puede

ser de manera preferible un éter etílico o un éter metílico de la celulosa. Más preferible, los compuestos celulósicos neutros son hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

#### Adición de emulsionantes en el revestimiento

5 Los inventores han observado que la adición de uno o más emulsionantes en el revestimiento parece mejorar la resistencia de la composición farmacéutica indirectamente. Se supone que la presencia de un detergente en la suspensión de atomización favorece el proceso de formación de la película para que este sea más completo. Una película más completa parece ser más resistente contra la influencia del etanol que una película que se formó sin la presencia de una cierta cantidad de un emulsionante en el recubrimiento. Se supone que una película que se formó sin la presencia de ciertas cantidades de un emulsionante en el recubrimiento es un poco más porosa que una película que se formó en presencia del emulsionante. Por lo tanto, aunque no se comprende realmente la acción de un emulsionante en el proceso de formación de la película puede que sea similar, pero no idéntico, al efecto de los procesos de curado aplicados a los gránulos revestidos. Es más sorprendente que parece que no hay una influencia negativa o cambios en el propio perfil de liberación ni cuando el etanol está presente en el medio ni cuando no lo está.

15 La composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la presente invención puede comprender además, por lo tanto, entre 2 y 20% en peso, de manera preferible entre 5 y 15% en peso, calculado sobre el peso en seco de la mezcla de polímeros (compuestos i) y ii)) de por lo menos un emulsionante, de manera preferible un emulsionante no iónico.

De manera preferible, el emulsionante es un derivado polioxietilénico de un éster de sorbitán.

20 Más preferible, el detergente es monooleato de polioxietilensorbitán (monooleato de polietilenglicol sorbitán, número de registro CAS 9005-65-6, por ejemplo Tween® 80).

#### Estabilidad en el almacenamiento mejorada

25 Sorprendentemente, no hay influencia sobre la estabilidad en el almacenamiento cuando el compuesto celulósico o el emulsionante se utilizan solos en la composición farmacéutica. En este caso, la estabilidad en el almacenamiento sigue siendo aceptable, lo que significa que aún es posible mejorar. Sin embargo, cuando el compuesto celulósico y el emulsionante se utilizan juntos, la estabilidad en el almacenamiento se vuelve mucho mejor y se puede calificar de excelente.

#### Uso

30 La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH, de acuerdo con el invento, se puede usar para reducir el riesgo de liberación aumentada del ingrediente activo farmacéutico incluido después de una ingestión por vía oral por consumo simultáneo o subsiguiente de bebidas que contienen etanol (uso indebido).

La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH de acuerdo con el invento se puede usar para reducir el riesgo de uso adictivo del ingrediente activo farmacéutico incluido por extracción in vitro usando medios que contienen etanol antes de la ingestión oral.

#### 35 Ejemplos

##### Métodos

##### *Fármaco modelo*

Los estudios se llevaron a cabo usando naloxona, un antagonista de opioide, como un fármaco modelo para opioides. Los opioides se pueden utilizar en este tipo de ejemplos de la misma manera.

#### 40 Estudios de disolución

Unos gránulos revestidos se ensayan de acuerdo con

USP 28-NF23, capítulo general <711>, Disolución, durante las dos primeras horas en fluido gástrico simulado a un pH de 1,2 y a continuación en medio tamponado a un pH de 6,8.

##### Parámetros de disolución:

45 Aparato: USP tipo- I (cesta)

RPM: 100/min

Temperatura: 37,5 ± 0,5 °C

Volumen de disolución: 500 ml

Volumen de retirada: 5 ml retirados manualmente usando una pipeta, sin reposición del medio.

50 Modo de detección: HPLC.

**Medio de disolución 1:**

Fluido gástrico simulado a un pH de 1,2 (Farmacopea Europea = EP)

**Medio de disolución 2:**

Fluido gástrico simulado a un pH de 1,2 (Farmacopea Europea = EP) con 40% (v/v) de etanol

5 **Medio de disolución 3:**

Una solución salina tamponada con fosfato de pH 6,8 (Farmacopea Europea = EP)

**Medio de disolución 4:**

Una solución salina tamponada con fosfato de pH 6,8, EP con 40 % v/v de etanol - 0,9 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1,8 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 7,65 g de NaCl con 540 ml de agua D.M. y 360 ml de alcohol.

10 **Copolímeros**

EI EUDRAGIT<sup>®</sup> NE es un copolímero que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres de 30 % en peso de acrilato de etilo y de 70 % en peso de metacrilato de metilo.

EI EUDRAGIT<sup>®</sup> FS es un copolímero que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres de 25 % en peso de metacrilato de metilo, de 65 % en peso de acrilato de metilo y de 10 % en peso de ácido metacrílico.

15 **Detalles de formulación**

Unos núcleos (esfera de azúcar, nonpareilles) de 1.700 - 2.000 micrones fueron cargados con naloxona en un dispositivo de tratamiento en lecho fluido usando pulverización inferior. Polivinilpirrolidona (Kollidon<sup>®</sup> K25) se usó como aglutinante. Se revistieron 900 g de núcleos nonpareilles con 270 g de naxolona unida a 80 g de aglutinante (Kollidon<sup>®</sup> K25).

20 Preparación de la suspensión de revestimiento:

Unas dispersiones de EUDRAGIT<sup>®</sup> se mezclan en un recipiente apropiado aplicando una suave agitación. Unos lubricantes y diferentes polímeros son disueltos o dispersados en agua aplicando altas fuerzas de cizalladura.

La suspensión de un lubricante es vertida dentro de la dispersión de EUDRAGIT<sup>®</sup> aplicando una suave agitación. La agitación se continúa a lo largo de todo el proceso de revestimiento.

25 Proceso de revestimiento:

Unos gránulos estratificados con fármacos se revistieron con diferentes suspensiones de revestimiento en un aparato de lecho fluidizado en condiciones apropiadas, es decir una velocidad escasa de atomización de aproximadamente 10 - 20 g/min de suspensión de revestimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 25 - 28°C. Después de revestir, los gránulos se fluidificaron a 50°C durante una hora en un dispositivo de tratamiento en lecho fluido. Se utilizó talco micronizado como excipiente. Los gránulos revestidos tienen un diámetro promedio de aproximadamente 3.000 µm.

**Estabilidad en el almacenamiento**

Se considera que la estabilidad en el almacenamiento es aceptable, cuando la desviación del perfil de liberación antes y después del almacenamiento se expresa mediante un valor  $f_2$  de similaridad de 50 o más pero menos de 60.

35 Se considera que la estabilidad en el almacenamiento es bueno, cuando la desviación del perfil de liberación antes y después del almacenamiento se expresa mediante un valor  $f_2$  de 60 a 100.

**Tabla 1: Ejemplos**

Ejemplo	C1	C2	C3	C4	C5	6
Revestimiento						
Mezcla de polímeros EUDRAGIT®NE/EUDRAGIT®FS (% en peso/% en peso)	85 15	85 15	85 15	100 -	85 15	85 15
Talco [% en peso/mezcla de polímeros]*	200	100	200	200	200	200
HPMC [% en peso/mezcla de polímeros]*	-	-	-	20	20	20
Tween® 80 [% en peso/mezcla de polímeros]*	-	-	10	10	-	10
Liberación del ingrediente activo sin/con 40% de EtOH (v/v)						
2 horas (pH 1,2)	5/15	20/55	0/0	0/0	20/40	0/0
6 horas (pH 6,8)	25/50	80/100	10/25	30/70	50/70	20/25
12 horas (pH 6,8)	80/100	100/100	60/90	80/90	90/10	70/70
24 horas (pH 6,8)	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
Calificación						
Resistencia al etanol	sí	no	sí	no	sí	sí
= o < 75% de liberación después de 12 horas	no	no	no	no	no	sí
Estabilidad en el almacenamiento (40 °C/75% h.r., cerrado), 6 meses	aceptable	no	aceptable	buena	aceptable	buena

C1-C5: Ejemplos comparativos, Ejemplo 6 de acuerdo con el invento

EtOH=etanol / h.r.=humedad relativa

HMPC=Hidroxipropilmetilcelulosa

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH, que comprende un núcleo, el cual a su vez comprende por lo menos un ingrediente activo farmacéutico, que en un opioide, en donde el núcleo es revestido al menos por una capa de revestimiento, que controla la liberación de la composición farmacéutica,
- 5 en que la capa de revestimiento comprende una mezcla de polímeros de
- i) 40 - 95 % en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros, de por lo menos un polímero o copolímero vinílico esencialmente neutro, insoluble en agua, y
- 10 ii) 5 - 60 % en peso, basado en el peso en seco de la mezcla de polímeros, de por lo menos un polímero o copolímero aniónico, que es insoluble en un medio tamponado por debajo de un pH de 4,0 y soluble al menos en el intervalo de desde un pH de 7,0 a un pH de 8,0,
- caracterizado porque
- la capa de revestimiento comprende además de 110 a 250% en peso de un lubricante inerte no poroso, de 1 a 35% en peso de por lo menos un compuesto celulósico neutro y de 1 a 25% en peso de por lo menos un emulsionante calculado cada uno sobre el peso en seco de la mezcla de polímeros.
- 15 2. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el lubricante inerte no poroso es un componente de sílice estratificada, un pigmento o un compuesto de estearato.
3. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el lubricante inerte es talco.
- 20 4. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el lubricante inerte es estearato de Ca o Mg.
5. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada porque el polímero vinílico esencialmente neutro, insoluble en agua, es un copolímero que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres de desde más que 95 hasta 100 % en peso de ésteres de alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o de ácido metacrílico y de menos que 5 % en peso de ácido acrílico metacrílico.
- 25 6. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada porque el polímero esencialmente neutro, insoluble en agua, es un polímero o copolímero del tipo de poli(acetato de vinilo).
7. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizada porque el polímero aniónico soluble en agua es un copolímero de (met)acrilato que se compone de unidades polimerizadas por radicales libres de 25 hasta 95 % en peso de ácido acrílico o metacrílico y de 5 hasta 75 % en peso de monómeros de (met)acrilatos que tienen un grupo aniónico.
- 30 8. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el polímero aniónico soluble en agua está compuesto de unidades polimerizadas exentas de radicales de 10 a 30% en peso de metacrilato de metilo, de 50 a 70% en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15% en peso de ácido metacrílico.
- 35 9. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizada porque el compuesto celulósico neutro es hidroxipropilmetilcelulosa.
10. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizada porque el emulsionante es un emulsionante no iónico.
- 40 11. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el detergente es un derivado polioxietilénico de un éster de sorbitán.
12. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque el detergente es un monooleato de polietoxisorbitán.
- 45 13. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizada porque, en unas condiciones in vitro de acuerdo con el USP de paleta, 100 rpm, tamponado a un pH de 1,2 durante las dos primeras horas o pH 6,8 (Farmacopea Europea) durante el tiempo restante, respectivamente, en un medio con y sin la adición de 40% (v/v) de etanol, tiene las siguientes propiedades:

- Cuando el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de menos que 20 % sin la adición de 40 % (v/v) de etanol, la diferencia en la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) de etanol es de no más que más o menos un 15 % del valor de liberación correspondiente sin 40 % (v/v) de etanol
  - Cuando el ingrediente activo farmacéutico es liberado en un grado de 20 - 80 % sin la adición de 40 % (v/v) de etanol, la diferencia en la velocidad de liberación con la adición de 40 % (v/v) de etanol es de no más que más o menos un 30 % del valor de liberación correspondiente sin 40 % (v/v) de etanol
- 5
14. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizada porque el opioide comprende morfina, codeína y tebaina, diamorfina (heroína), oxycodona, hidrocodona, hidrocódeína, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, metadona, clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM), petidina (meperidina), cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramide, bezitramida, piritramida, pentazocina o fenazocina, hidromorfina, hidrocodona, oximorfona, oxycodona, buprenorfina, hidromorfona, levorfanol, tramadol, tilidina, sufentanil, pentozocina, nalbufina, meptazinol, meperidina o fentanilo incluyendo sales, formas de base libre o ácido libre, o mezclas farmacéuticamente aceptables de dichas sustancias.
- 10
15. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizada porque está en la forma de gránulos contenidos en una forma farmacéutica de partículas múltiples, por ejemplo en la forma de una tableta comprimida, o de cápsulas, saquitos o bolsitas, tabletas efervescentes o polvos reconstituibles.
- 15
16. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 15, caracterizada porque está equipada con un revestimiento inferior y/o un revestimiento superior.
- 20
17. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 16, caracterizada porque está presente en la forma de gránulos revestidos con un diámetro medio global situado en el intervalo de 100 a 5.000  $\mu\text{m}$ .
- 20
18. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque los gránulos revestidos tienen un diámetro medio global situado en el intervalo entre 100 y 700  $\mu\text{m}$ .
- 25
19. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque los gránulos revestidos tienen un diámetro medio global situado en el intervalo entre 1.400 y 5.000  $\mu\text{m}$ .
- 25
20. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque la capa de revestimiento está presente en una cantidad de por lo menos 50% en peso calculado sobre el peso del núcleo.
- 30
21. Una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 20, caracterizada porque el ingrediente activo se libera hasta un grado de 75% o menos después de 12 horas en fluido gástrico simulado a un pH de 1,2 durante las 2 primeras horas y en medio tamponado a un pH de 6,8 durante el tiempo restante con o sin la adición de 40% (v/v) de etanol en el medio.
- 30
22. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 21 por compresión directa, por compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados y por subsiguiente redondeo, por granulación en húmedo o en seco o por granulación por compresión directa o por aglutinación de polvos (por extensión en capas de polvos) sobre perlas o núcleos neutros exentos de ingredientes activos (nonpareilles) o partículas que contienen ingredientes activos o por aplicación del revestimiento de polímeros en un proceso de atomización o por granulación en lecho fluidizado.
- 35
23. El uso de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 hasta 21, con el fin de reducir el riesgo de una liberación aumentada o reducida del ingrediente activo farmacéutico incluido después de una ingestión por vía oral o de un consumo simultáneo o subsiguiente de bebidas que contienen etanol.
- 40
24. El uso de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con una o más de las realizaciones 1 hasta 21, con el fin de reducir el riesgo de uso adictivo del ingrediente activo farmacéutico incluido por extracción in vitro usando medios que contienen etanol antes de la ingestión oral.
- 45