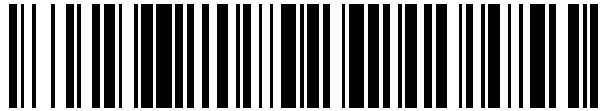


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 453**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (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: **15.10.2010 E 10773994 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2488161**

54 Título: **Forma farmacéutica oral sólida contra el uso indebido y dotada de un perfil específico de liberación modificada**

30 Prioridad:

**16.10.2009 FR 0957270**  
**16.10.2009 US 252317 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.09.2016**

73 Titular/es:

**FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)**  
**Arthur Cox Building, Earlsfort Terrace**  
**Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**CASTAN, CATHERINE y**  
**DAVIAUD-VENET, ANNE-SOPHIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 582 453 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica oral sólida contra el uso indebido y dotada de un perfil específico de liberación modificada

5 La presente invención tiene como objetivo proponer una forma farmacéutica sólida oral, que contiene al menos un agente viscosificante y un activo formulado en estado de micropartículas, siendo estas últimas resistentes a la trituración, con el fin de evitar el uso indebido y aptas para proporcionar un perfil de liberación modificada específica que comprende varias fases de liberación de las cuales al menos una es dependiente del pH.

10 De manera general, las formas farmacéuticas orales sólidas clásicas, cápsulas duras o comprimidos, ofrecen una resistencia insuficiente a la extracción del principio activo que contienen, y por lo tanto pueden ser objeto de un uso indebido.

15 Así, existe un cierto número de medicamentos que son objeto de un abuso, es decir que su utilización se desvía de la indicación para la cual se han autorizado para, por el contrario, ser utilizados con fines de obtener un efecto eurofizante, comparable al procurado por las drogas ilegales. A título ilustrativo de estos medicamentos, se pueden citar, en particular, los narcóticos.

20 Las formas galénicas sólidas medicamentosas más particularmente referidas por este uso indebido son las formas de liberación prolongada a través de las cuales los abusadores pueden disponer de una dosis más elevada de activo por comprimido o cápsula dura. Basta en general con triturar la cápsula dura o el comprimido para "romper" el efecto de prolongación de la liberación y transformar el producto de liberación prolongada en producto de liberación inmediata. A continuación, el polvo obtenido puede ser o bien inhalado o tragado, o también sometido a otros procedimientos de extracción líquida para preparar un líquido inyectable (extracción en pequeños volúmenes de disolventes apropiados para la inyección intravenosa) o bebible (polvo mezclado con una bebida alcohólica o no).

25 Para prevenir este tipo de actuación, parece indispensable poder disponer de formas farmacéuticas sólidas orales, no compatibles con cualquier otro uso que el uso o los usos terapéuticos oficialmente aprobados por las autoridades de salud pública competentes.

30 Unos medios contra el uso indebido ya se ha propuesto para formas farmacéuticas. Por ejemplo, el documento WO 2007/054378 propone unas formas farmacéuticas orales y sólidas, constituidas de micropartículas de principio activo de liberación prolongada, resistentes a la trituración. Estas micropartículas pueden ser, además, asociadas a un agente viscosificante y/o un agente secuestrante.

35 Sin embargo, las micropartículas descritas en este documento poseen una cubierta insensible al pH, y por lo tanto pueden liberar el principio activo que contienen sólo según un modo prolongado, continuo y regular. En consecuencia, las formas farmacéuticas descritas en el documento WO 2007/054378 no son aptas para proporcionar un perfil de liberación modificada específica que comprenda varias fases de liberación, de las cuales al menos una sea dependiente del pH.

40 Ahora bien, algunos principios activos u objetivos terapéuticos requieren unos perfiles de liberación muy diferentes, que comprendan diferentes fases de liberación de los cuales algunas dependan del pH. Esto permite en particular hacer coincidir la liberación del principio activo con unas zonas objetivo del intestino delgado y así optimizar el perfil de acción del principio activo.

45 La presente invención tiene precisamente como objetivo paliar este defecto, proponiendo unas formas farmacéuticas orales sólidas, dotadas de propiedades contra el uso indebido y que, paralelamente, son aptas para proporcionar un perfil de liberación modificada que comprende varias fases de liberación, de las cuales al menos una es dependiente del pH.

50 Más precisamente, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica sólida oral, de liberación modificada, de al menos un principio activo, que contiene al menos un agente viscosificante y unas micropartículas que contienen dicho activo, y caracterizada por que dichas micropartículas poseen un diámetro medio que va de 100 a 600  $\mu\text{m}$ , y están formadas de un núcleo que contiene al menos dicho principio activo y cubierto de al menos una capa de revestimiento,

55 - estando dicho núcleo formado de una partícula de soporte recubierta de una capa que comprende al menos dicho activo, y

60 - estando dicha capa de revestimiento formada de un material compuesto de al menos:

- del 25 al 70% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en agua,

65 - del 30 al 75% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B insoluble en

agua por debajo de pH 5 y soluble en agua por encima de pH 7, y

- del 0 al 25% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un plastificante,

5 - representando dicha capa de revestimiento al menos un 35% en peso, con respecto al peso total de dicha micropartícula.

En particular, el revestimiento de las micropartículas según la invención comprende los dos polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A comprendida entre 0,75 y 4.

10 Como se desprende de lo anterior, una forma sólida oral según la invención comprende al menos un agente viscosificante en forma aislada de dichas micropartículas de activo. Dicho de otra manera, no está presente en el núcleo de las micropartículas de activo, ni a nivel de su capa de revestimiento.

15 Dicho agente viscosificante y dichas micropartículas de activo constituyen así dos entidades distintas, ambas contenidas en la forma farmacéutica sólida oral de la invención.

Preferentemente, la forma sólida oral según la invención comprende agente(s) viscosificante(s) sólo en forma aislada de dichas micropartículas de activo.

20 Se designa, en el sentido de la invención de manera general, por "forma farmacéutica sólida oral" tanto unos comprimidos, unos polvos, unas cápsulas duras u otros análogos, destinados a la administración por vía oral en el hombre o para un uso veterinario.

25 Frente a sus especificidades, las formas sólidas orales según la invención están ventajosamente dotadas de propiedades contra el uso indebido eficaces.

Se designa, en el sentido de la invención, de manera general, por "forma dotada de propiedades contra el uso indebido" una forma farmacéutica cuyas propiedades fisicoquímicas son tales que el uso del medicamento para fines diferentes a los autorizados, se hace muy difícil.

30 Más particularmente, como se desprende de los ejemplos presentados a continuación, las micropartículas de la forma sólida oral según la invención son particularmente resistentes a la trituración, de manera que es muy difícil romper su revestimiento y acceder por este medio al principio activo en forma inmediatamente absorbible.

35 Mediante la expresión "resistentes a la trituración", se entiende que significa que las micropartículas según la invención son tales que permiten, en caso de trituración, el mantenimiento del perfil específico de liberación modificada para al menos el 40%, preferentemente al menos el 60%, y más preferiblemente aún al menos el 80% de las micropartículas de liberación modificada de activo.

40 La trituración aquí considerada puede ser, por ejemplo, cualquier trituración efectuada según las técnicas habitualmente utilizadas por los autores del uso indebido, como por ejemplo: mortero/mano de mortero, molinillo de café, aplastamiento entre dos cucharas, mordiéndolo/masticando, etc. Un ensayo de trituración utilizable para medir la resistencia a la trituración y que se basa en la técnica del mortero/mano de mortero se describe, en particular, a continuación, y se usa en los ejemplos.

Más particularmente, la resistencia a la trituración de las micropartículas puede ser evaluada según el protocolo siguiente.

50 Una dosis de principio activo en forma de micropartículas o de una forma farmacéutica oral intacta (un comprimido o el contenido de una cápsula dura) se introduce en un mortero de pirex de 250 ml, y se tritura con la ayuda de la mano de mortero de pirex correspondiente al mortero durante 50 vueltas, es decir durante aproximadamente 1 minuto.

55 En lo que se refiere al perfil de liberación, éste puede ser caracterizado por un ensayo de disolución. Este ensayo se realiza según el método de la Farmacopea Europea, 6ª edición, 6.5. Capítulo 2.9.3. - Ensayo de disolución de las formas sólidas. A título comparativo, se pueden realizar unos perfiles de disolución de las micropartículas intactas y trituradas o de la forma farmacéutica oral intacta y triturada. Estos perfiles pueden ser, en particular, comparados al final de 30 minutos de su puesta en contacto con el polvo triturado y de la formulación intacta con el medio de disolución considerado.

60 Una forma sólida según la invención no es transformable ni en una forma seca administrable por aspiración nasal y de liberación inmediata del activo, ni en una forma inyectable y de liberación inmediata del activo, y no es propicia para la extracción del activo por masticación y/o trituración.

65 Asimismo, cuando la forma sólida oral intacta o triturada se introduce en un pequeño volumen de disolvente

inyectable, el agente viscosificante presente en la forma sólida oral de la invención transformará la mezcla en una pasta no homogénea demasiado viscosa para ser filtrada o transferida en una jeringa, previniendo así la obtención de un líquido inyectable que contenga el principio activo en forma inmediatamente disponible.

5 Se entiende calificar, en el sentido de la invención, mediante la expresión "de liberación modificada" la aptitud de las micropartículas consideradas según la invención de manifestar, al menos *in vitro*, un perfil de liberación del activo asociado que comprende tres fases, y cuyas diferentes secuencias son activadas según dos mecanismos distintos e independientes el uno del otro, siendo uno activado por el tiempo (1<sup>er</sup> mecanismo) y el otro por el pH (2<sup>o</sup> mecanismo).

10 Como se explica a continuación, esta aptitud de las micropartículas según la invención está condicionada por las especificidades de su revestimiento.

15 La figura 1 es una representación esquemática del perfil de disolución esperado para una forma sólida según la invención cuando esta está expuesta sucesivamente a

- un medio acuoso ácido de pH inferior a 4, representativo de las condiciones de pH encontradas en el estómago, y

20 - un medio acuoso de pH superior a 7, representativo de las condiciones de pH encontradas en el intestino delgado.

25 En el medio acuoso ácido de pH inferior a 4, es el 1<sup>er</sup> mecanismo que interviene. Se acciona por el tiempo. Según este 1<sup>er</sup> mecanismo, la liberación del activo se activa (fase 2) después de un tiempo de contacto determinado de la forma sólida con este medio acuoso (fase 1). El perfil de liberación retardado y prolongado puede ser observado con un tiempo de latencia dada e inferior a 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas. El tiempo de latencia corresponde al tiempo por debajo del cual las micropartículas liberan menos del 10% de su dosis de activo(s).

30 Por el contrario, cuando estas mismas micropartículas que han estado en el medio acuoso ácido de pH inferior a 4 entran en contacto con el medio acuoso de pH superior a 7, es el 2<sup>o</sup> mecanismo el que interviene. Se acciona por el pH. En este caso, la liberación del activo se acelera a partir de la puesta en contacto (fase 3) de las micropartículas con este medio acuoso.

35 Estos dos mecanismos de liberación del activo o de los activos formulados en la forma sólida según la invención son, por lo tanto, de manera general, asegurados en secuencia. Dicho de otra manera, el paso de la primera fase a la segunda fase se activa *in vivo* por un tiempo de contacto con el medio ácido del medio estomacal, mientras que el paso de la segunda fase a la tercera fase se activa por el cambio de pH encontrado cuando las micropartículas dejan el estómago para entrar en el intestino.

40 Se entiende que estas tres fases se realizan según el orden secuencial antes citado cuando el aumento de pH interviene después de la iniciación de la fase 2. En la hipótesis en la que el aumento del pH, que activa el 2<sup>o</sup> mecanismo, intervendría durante la fase 1 o al final de ésta, la fase 3 intervendría entonces de forma precoz.

45 Cabe señalar que este perfil de liberación modificada se distingue de los perfiles de liberación obtenidos con los revestimientos entéricos, los cuales tienen un solo mecanismo de liberación activado por el pH con, como resultado, una liberación insignificante mientras la forma permanece en medio ácido. Así, los revestimientos entéricos no permiten la liberación del activo en el estómago.

50 Según un modo de realización particular, la forma sólida oral según la invención puede comprender además al menos un agente secuestrante tal como se describe más precisamente a continuación.

Según otro modo de realización particular, la forma sólida oral según la invención puede comprender además uno o varios excipientes distintos de las micropartículas de liberación modificada.

55 La presente invención es más particularmente ventajosa frente a activos, denominados indistintamente "principios activos", en particular farmacéuticos o veterinarios, cuyo abuso puede dar lugar a conductas adictivas, como por ejemplo los clasificados en la categoría de los productos estupefacientes, de los analgésicos o de los narcóticos. Por razones evidentes, no se limita, sin embargo, a la realización de este tipo de activo.

Sistema microparticular

60 La forma farmacéutica sólida oral según la invención comprende unas micropartículas de liberación modificada cuya composición y estructura son ajustadas, por un lado para hacerlas resistentes a la trituración y, por otro lado, para conferir el perfil específico de liberación modificada buscado para el activo o la mezcla de activos que contienen.

65 Como se ha precisado anteriormente, las micropartículas consideradas según la invención poseen un diámetro medio que va de 100 a 600  $\mu\text{m}$ .

Preferentemente, las micropartículas poseen un diámetro medio que va de 150 a 350  $\mu\text{m}$ , más particularmente de 200 a 300  $\mu\text{m}$ , en particular de 250 a 300  $\mu\text{m}$ .

5 El diámetro medio se determina por difracción láser.

De manera general, el uso del método por difracción láser, en particular tal como se expone en la Farmacopea 6ª edición, capítulo 2.9.21., para caracterizar un tamaño, en diámetro medio en volumen, está recomendado hasta una escala de tamaño de 700  $\mu\text{m}$ .

10 Más particularmente, el diámetro medio equivalente en volumen de las micropartículas de la invención, señalado como D(4;3), se puede obtener según el protocolo de medición siguiente.

15 La distribución de tamaños de partículas se mide por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer® 2000 de Malvern Instrument equipado de un muestreador de polvo seco de tipo Sirocco 2000. A partir de la distribución granulométrica medida en una amplia gama, el diámetro medio equivalente en volumen o D(4;3) se calcula según la fórmula siguiente:

$$D(4;3) = \Sigma(d^4) / \Sigma(d^3)$$

20 Las micropartículas consideradas según la invención son estructuralmente organizadas en un núcleo revestido o recubierto por un revestimiento. Esta estructura se representa en la figura 2.

Núcleo de las micropartículas

25 El núcleo de las micropartículas según la invención es ventajosamente de forma compacta y globalmente esférica.

El núcleo de las micropartículas según la invención es más particularmente un granulado obtenido por la aplicación de una capa formada en todo o parte del activo en una partícula de soporte.

30 Así, las micropartículas según la invención, como se representa esquemáticamente en la figura 2, comprenden cada una una partícula de soporte, al menos una capa activa que comprende el o los activos y que recubre la partícula de soporte, y al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del activo.

35 Las partículas soporte pueden ser:

- unos cristales o unas esferas de lactosa, de sacarosa (como por ejemplo Compressuc® PS de Tereos), de celulosa microcristalina (como por ejemplo Avicel® de FMC Biopolymer, Cellet® de Pharmatrans o Celphere® de Asahi Kasei), de cloruro de sodio, de carbonato de calcio (como por ejemplo Omyapure® 35 de Omya), de hidrogenocarbonato de sodio, de fosfato dicálcico (como por ejemplo Dicafos® AC 92-12 de Budenheim) o de fosfato tricálcico (como por ejemplo Tricafos® SC93-15 de Budenheim);

45 - unas esferas o granulados compuestos, por ejemplo las esferas de azúcar fabricadas por granulación de la sacarosa con el almidón utilizado como aglutinante (como por ejemplo Suglets® de NP Pharm), las esferas de carbonato de calcio fabricadas con, como aglutinante, almidón (como por ejemplo Destab® 90 S Ultra 250 de Particle Dynamics) o maltodextrina (Hubercal® CCG4100 de Huber).

Las partículas de soporte pueden también ser todas otras partículas de excipientes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, unas partículas de hidroxipropilcelulosa (como por ejemplo Klucel® de Aqualon), unas partículas de goma guar (como por ejemplo Grinsted® Guar de Danisco), unas partículas de xantana (como por ejemplo Xantural® 180 de CPKelco).

50 Ventajosamente, la partícula de soporte tiene un diámetro medio inferior o igual a 300  $\mu\text{m}$ , preferentemente comprendido entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ , en particular entre 70 y 50  $\mu\text{m}$ .

55 Según un modo de realización particular de la invención, las partículas de soporte son unas esferas de azúcar o unas esferas de celulosa microcristalina, como por ejemplo Cellet® 90 comercializadas por Pharmatrans y cuyo diámetro medio en volumen es igual a aproximadamente 95  $\mu\text{m}$ , o también Celphere® SCP 100 y más particularmente la fracción de Celphere® SCP 100 inferior a 100  $\mu\text{m}$  después del tamizado sobre un tamiz de 100  $\mu\text{m}$  y cuyo diámetro medio en volumen es de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , o también unas partículas de fosfato dicálcico, por ejemplo Dicafos® AC 92-12 y más particularmente la fracción de Dicafos® AC 92-12 comprendida entre 50 y 100  $\mu\text{m}$  después del tamizado del Dicafos® AC 92-12 sobre unos tamices de 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$  y cuyo diámetro medio en volumen es de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ .

65 La capa activa que recubre la partícula de soporte para formar el núcleo de las micropartículas de la invención

puede comprender eventualmente, además del o de los activos, uno o varios agentes aglutinantes seleccionados entre:

5 - la hidroxipropilcelulosa (como por ejemplo Klucel<sup>®</sup> EF de Aqualon-Hercules), la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) (como por ejemplo Methocel<sup>®</sup> E3 o E5 de Dow), la metilcelulosa (como por ejemplo Methocel<sup>®</sup> A15 de Dow),

10 - la polivinilpirrolidona (o povidona) (como por ejemplo Plasdone<sup>®</sup> K29/32 de ISP o Kollidon<sup>®</sup> 30 de BASF), el copolímero de vinilpirrolidona y de acetato de vinilo (o copovidona) (como por ejemplo Plasdone<sup>®</sup> S630 de ISP o Kollidon<sup>®</sup> VA 64 de BASF),

- la dextrosa, los almidones pregelatinados, la maltodextrina.

15 Los agentes aglutinantes preferidos son la povidona (Plasdone<sup>®</sup> K29/32 de ISP), la hidroxipropilcelulosa (Klucel<sup>®</sup> EF de Aqualon-Hercules) o la hipromelosa (Methocel<sup>®</sup> E3 o E5 de Dow).

20 La capa que contiene al menos un activo y que recubre la partícula de soporte representa al menos el 50% en peso, preferentemente al menos el 60% en peso, más preferentemente del 70 al 95% en peso y en particular del 80 al 90% en peso del peso del granulado.

25 La capa activa que recubre la partícula de soporte para formar el núcleo de las micropartículas de la invención puede también comprender opcionalmente, además del o de los activos, uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables, tales como unos tensioactivos, unos desintegrantes, unas cargas, unos agentes que controlan o modifican el pH (tampones), unos agentes anti-espuma cuya elección y ajuste de las cantidades dependen claramente de las competencias del experto en la técnica.

#### Activos

30 En lo que se refiere al activo, por razones evidentes, es manifiesto que las micropartículas consideradas según la invención son compatibles con una gran diversidad de activos.

35 Sin embargo, las formas sólidas según la invención son particularmente ventajosas frente a la realización de activos cuyo abuso puede dar lugar a conductas adictivas, como por ejemplo unos activos clasificados en la categoría de los productos estupefacientes, de los analgésicos o de los narcóticos.

40 Así, el activo contenido en las micropartículas cubiertas según la invención puede estar, por ejemplo, ventajosamente seleccionado entre al menos una de las familias de sustancias activas siguientes: las anfetaminas, los analgésicos, los anorexígenos, los antidepresivos, los antiepilépticos, los antiparkinsonianos, los ansiolíticos, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los hipnóticos, los narcóticos, los neurolépticos, los psicoestimulantes o los psicotrópicos.

En el caso en el que el activo es un narcótico, se trata, preferentemente, de un opioide.

45 Más precisamente, el narcótico utilizado se puede seleccionar entre la oxiconona, la oximorfona, la hidromorfona, la hidrocodona, el tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

#### Revestimiento de las micropartículas

50 En el ámbito de la presente invención, el núcleo, que contiene el activo o una mezcla de activos, está recubierto de un revestimiento cuya composición y grosor son precisamente ajustados para, por un lado, proporcionar el perfil de liberación específica del activo *in vitro* en tres fases, activadas por dos mecanismos de liberación independiente, uno activado por el tiempo y el otro por el pH y, por otro lado, contribuir a hacer estas micropartículas de liberación modificada resistentes a la trituración.

55 El revestimiento que recubre el núcleo de las micropartículas representa al menos un 35% en peso del peso total de la micropartícula de liberación modificada, es decir un porcentaje de revestimiento de al menos el 35%.

60 Más particularmente, el revestimiento puede representar del 35 al 60% en peso, en particular del 40 al 55% en peso, más particularmente del 45 al 55% en peso del peso total de la micropartículas de liberación modificada.

El revestimiento puede estar formado de un material compuesto obtenido por la mezcla de:

- al menos un polímero A insoluble en agua;

65 - al menos un segundo polímero B insoluble en agua a pH inferior a 5 y soluble en agua a pH superior a 7;

- y eventualmente al menos un agente plastificante.

El polímero A, insoluble en agua, se selecciona más particularmente entre la etilcelulosa, por ejemplo comercializada bajo la denominación de Ethocel<sup>®</sup>, el acetato de butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato (copolímero de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de metacrilato de trimetilamonio etilo) en particular los comercializados bajo las denominaciones Eudragit<sup>®</sup> RL y Eudragit<sup>®</sup> RS, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, en particular los comercializados bajo la denominación de Eudragit<sup>®</sup> NE y sus mezclas.

El revestimiento de las micropartículas puede contener del 25% al 70% en peso de polímero(s) A con respecto a su peso total.

Según un modo de realización preferido, el revestimiento de las micropartículas presenta un contenido en polímero(s) A comprendido entre el 30 y el 65%, en particular entre el 35 y el 60% en peso, más particularmente entre el 35 y el 55% en peso, y aún más particularmente entre el 35 y el 50% en peso, con respecto a su peso total.

A título ilustrativo y no limitativo de los polímeros B que son convenientes para la invención, es decir insolubles en agua a pH inferior a 5 y solubles en agua a pH superior a 7, se pueden citar:

- el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo,
- el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,
- el acetato de celulosa (CAP),
- el acetato succinato de celulosa (CAS),
- el acetato trimelitato de celulosa (CAT),
- el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa ftalato) (HPMCP),
- el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa acetato succinato)(HPMCAS),
- la carboximetiletilcelulosa,
- la goma shellac,
- el acetato ftalato de polivinilo (PVAP),
- y sus mezclas.

Según un modo preferido de la invención, este polímero B se selecciona entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo y sus mezclas.

Los polímeros B se disuelven en agua a un valor de pH dado, comprendido entre 5 y 7, variando este valor en función de sus características fisicoquímicas intrínsecas, tales como su naturaleza química y su longitud de cadena.

Por ejemplo, el polímero B puede ser un polímero cuyo valor de pH de solubilización es de:

- 5,0 a semejanza, por ejemplo, del ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y en particular el comercializado bajo la denominación de HP-50 por Shin-Etsu,
- 5,5 a semejanza, por ejemplo, del ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y en particular el comercializado bajo la denominación de HP-55 por Shin-Etsu o del copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y en particular el comercializado bajo la denominación de Eudragit<sup>®</sup> L100-55 de Evonik,
- 6,0 a semejanza por ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:1 y en particular el comercializado bajo la denominación de Eudragit<sup>®</sup> L100 de Evonik,
- 7,0 como por ejemplo un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 y en particular el comercializado bajo la denominación de Eudragit S100 de Evonik.

El conjunto de estos polímeros es soluble a un valor de pH superior a su pH de solubilización.

El revestimiento está ventajosamente compuesto de al menos del 30 al 75%, en particular del 30 al 70%, en particular del 35 al 65%, incluso del 35 al 60% en peso de polímeros B con respecto a su peso total.

El revestimiento de las micropartículas según la invención comprende los dos polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A superior o igual a 0,75.

5 Según otra variante de realización, la relación polímero(s) B/polímero(s) A es además inferior a 4, incluso inferior a 2 y más particularmente inferior a 1,5.

La relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A está comprendida entre 0,75 y 4, y más particularmente entre 0,75 y 1,5.

10 El revestimiento de las micropartículas según la invención comprende los dos polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A comprendida entre 0,75 y 4.

15 Según un modo de realización particular, el revestimiento de las micropartículas está formado de al menos una mezcla que comprende, a título de polímero A, al menos la etilcelulosa o el acetato butirato de celulosa o el copolímero de amonio (met)acrilato o una de sus mezclas con, a título de polímero B, al menos un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.

20 Así, según un modo de realización particular, el revestimiento de las micropartículas según la invención puede estar ventajosamente formado de al menos una pareja polímero(s) B/polímero(s) A seleccionada entre las parejas siguientes:

1. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, 1:1 / etilcelulosa,

25 2. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / etilcelulosa,

3. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, 1:2 / etilcelulosa,

30 4. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / acetato butirato de celulosa,

5. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,

35 6. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato butirato de celulosa,

7. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / acetato de celulosa,

40 8. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato de celulosa,

9. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / acetato de celulosa,

45 10. copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 / copolímero de amonio (met)acrilato,

11. copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato, y

50 12. mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2 / copolímero de amonio (met)acrilato.

Según un modo de realización particularmente preferido, el revestimiento comprende al menos la pareja polímero B/polímero A, estando el polímero B formado de la mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2, y siendo el polímero A la etilcelulosa.

55 El revestimiento de las micropartículas según la invención puede comprender además al menos un agente plastificante.

Este agente plastificante se puede seleccionar en particular entre:

60 - el glicerol y sus ésteres, y preferentemente entre los glicéridos acetilados, gliceril-mono-estearato, gliceril-triacetato, gliceril-tributirato,

- los ftalatos, y preferentemente entre el dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato,

65 - los citratos, y preferentemente entre los acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato,



- los sebacatos, y preferentemente entre los dietilsebacatos, dibutilsebacatos,
- los adipatos,
- 5 . los acelatos,
- los benzoatos,
- el clorobutanol,
- 10 - los polietilenglicoles,
- los aceites vegetales,
- 15 - los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato,
- los malatos, preferentemente el dietilmalato,
- los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato,
- 20 - los succinatos, preferentemente el dibutilsuccinato,
- los butiratos,
- 25 - los ésteres del alcohol cetílico,
- los malonatos, preferentemente el dietilmalonato,
- el aceite de ricino,
- 30 - y sus mezclas.

En particular, el revestimiento puede comprender menos del 25% en peso, preferentemente del 5% al 20% en peso, y más preferiblemente del 10% al 20% en peso de agente(s) plastificante(s), con respecto a su peso total.

35 Así, el revestimiento de partículas según la invención puede estar ventajosamente formado de al menos:

- del 30 al 60%, en particular del 35 al 55% en peso de al menos un polímero A seleccionado entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, un copolímero de amonio (met)acrilato o una de sus mezclas.
- 40 - del 30 al 70%, y en particular del 30 al 60% en peso de al menos un polímero B seleccionado entre un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, en particular un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:1 o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2; un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, en particular un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 o un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:2, y sus mezclas,
- 45 - y del 10 al 20% en peso de al menos un agente plastificante tal como, por ejemplo, el trietilcitrate o el polietilenglicol.

50 A título ilustrativo y no limitativo de partículas conformes a la invención, se pueden citar, en particular, aquellas cuyo revestimiento posee una de la composiciones siguientes:

\* del 35 al 55% de etilcelulosa,  
del 30 al 60% de una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2,  
55 del 10 al 20% de trietilcitrate

\* del 35 al 55% de acetato butirato de celulosa,  
del 30 al 60% de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1,  
60 del 10 al 20% de trietilcitrate,

\* del 35 al 55% de etilcelulosa,  
del 30 al 60% de una mezcla de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo 1:1 y de copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo 1:2,  
65 del 10 al 20% de polietilenglicol.

Por supuesto, el revestimiento puede comprender otros diversos adyuvantes adicionales utilizados clásicamente en el campo del revestimiento. Puede tratarse, por ejemplo:

5 - de pigmentos y de colorantes, como el dióxido de titanio, el sulfato de calcio, el carbonato de calcio precipitado, los óxidos de hierro, los colorantes alimenticios naturales tales como los caramelos, los carotenoides, el carmín, las clorofilinas, Rocou (o annatto), las xantofilas, los antocianos, la betanina, el aluminio y los colorantes de síntesis alimenticios como los amarillos nº 5 y nº 6, los rojos nº 3 y nº 40, el verde nº 3 y el verde esmeralda, los azules nº 1 y nº 2;

10 - de cargas, como el talco, el estearato de magnesio, el silicato de magnesio;

- de agentes anti-espuma, como la simeticona, la dimeticona;

15 - de agentes tensioactivos, como los fosfolípidos, los polisorbatos, los estearatos de polioxietileno, los ésteres de ácido graso y de sorbitol polioxietilenado, los aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados, los éteres de alquil polioxietilenados, el monooleato de glicerol,

20 - y sus mezclas.

Según un modo de realización particular de la invención, el revestimiento de las micropartículas según la invención no contiene ningún principio activo.

25 Según otro modo de realización de la invención, el revestimiento está libre de compuesto soluble a un valor de pH que va de 1 a 4.

El revestimiento puede ser mono- o multi-capa. Según una variante de realización, está compuesto de una única capa formada a partir del material compuesto definido anteriormente.

30 Según un modo de realización particularmente preferido de la invención, el revestimiento comprende menos del 30% en peso, con respecto a su peso total, de agente(s) lubricante(s), en particular menos del 20%, particularmente menos del 10%, más particularmente menos del 5% en peso, incluso está de manera ventajosa totalmente desprovisto de agente lubricante.

35 Se entiende designar por "agente lubricante", también denominado "agente de deslizamiento", una sustancia que sirve para reducir la aglomeración de los polímeros durante la fase de revestimiento de las micropartículas.

40 En particular, el revestimiento de las micropartículas según la invención comprende para ello menos del 30% en peso de talco con respecto a su peso total, preferentemente menos del 20%, en particular menos del 10%, preferentemente menos del 5% en peso, incluso está ventajosamente desprovisto de talco.

#### Agente viscosificante

45 Como se ha precisado anteriormente, una forma sólida oral según la invención comprende además al menos un agente viscosificante, destinado a reforzar la prevención frente a usos indebidos intencionales del activo contenido en la forma sólida oral.

50 Más precisamente, tiene como finalidad, cuando la forma sólida oral se pone en contacto con un pequeño volumen de disolvente inyectable, transformar la mezcla correspondiente en una pasta no homogénea, demasiado viscosa para ser filtrada o transferida en una jeringa, previniendo así la obtención de un líquido inyectable que contenga el principio activo en forma inmediatamente disponible.

55 En el sentido de la invención, una forma sólida oral según la invención comprende al menos un agente viscosificante en forma aislada de las micropartículas de activo.

Preferentemente, la forma sólida oral según la invención comprende agente(s) viscosificante(s) sólo en forma aislada de las micropartículas de activo.

60 Según un modo de realización preferido, el agente viscosificante se selecciona entre los agentes viscosificantes solubles en al menos uno de los disolventes seleccionados entre el agua, los alcoholes, las cetonas y sus mezclas.

65 Según un modo de realización preferido, el agente viscosificante es apto para aumentar la viscosidad de un pequeño volumen (entre 2,5 ml y 10 ml) de disolvente, con el fin de impedir la inyección por vía intravenosa. De hecho, la viscosidad se vuelve tan elevada que la extracción de la mezcla formada por la realización de la forma sólida oral según la invención en un bajo volumen de disolvente inyectable por una jeringa se vuelve imposible.

Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención puede ventajosamente comprender una mezcla de varios agentes viscosificantes, que será eficaz al mismo tiempo en el caso de una extracción en fase acuosa y en un disolvente orgánico.

5 Tratándose de la cantidad de agente viscosificante, es fácilmente determinable por el experto en la materia. Esta cantidad corresponde ventajosamente a la cantidad mínima necesaria para hacer la viscosidad de 2,5 ml de líquido de extracción a un valor superior o igual a 100 mPa.s, preferentemente 200 mPa.s, y más preferiblemente aún más allá de 500 mPa.s, y mejor aún 1000 Pa.s.

10 Según un modo de realización particular, el agente viscosificante se selecciona entre:

- los poliácidos acrílicos, en particular los carbómeros, por ejemplo los Carbopol<sup>®</sup>,

15 - los polialquilenglicoles, por ejemplo los polietilenglicoles,

- los polióxidos de alquileo, por ejemplo los polióxidos de etileno o polioxietilenos,

- las polivinilpirrolidonas,

20 - las gelatinas,

- los polisacáridos, seleccionados preferentemente entre el alginato de sodio, las pectinas, la goma guar, las xantanas, los carragenanos, los gelanos, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y la carboximetilcelulosa,

25 - y sus mezclas.

Según un modo de realización particularmente preferido, el agente viscosificante es un polioxietileno, en particular un polioxietileno que posee un alto peso molecular, y más particularmente un polioxietileno que tiene un peso

30 molecular medio que va de 1 millón h/mol a aproximadamente 8 millones g/mol.

A título de agente viscosificante, se puede citar en particular el polioxietileno comercializado por la compañía Dow bajo la referencia Sentry Polyox WSR<sup>®</sup> 303.

35 El agente viscosificante, por ejemplo el polioxietileno de alto peso molecular, está en forma de micropartículas, distintas de las micropartículas de liberación modificada de activo según la invención, tales como se han descrito anteriormente.

Ventajosamente, las micropartículas de agente viscosificante tienen una distribución de tamaño próxima a la de las micropartículas de liberación modificada de activo según la invención, de manera que no son separables de las micropartículas de activo mediante tamizado.

40

Ventajosamente, el diámetro medio en volumen de las micropartículas de agente viscosificante está comprendido entre 0,5 y 2 veces, preferentemente comprendido entre 0,7 y 1,5 veces, más preferiblemente comprendido entre 0,8 y 1,25 veces el diámetro medio en volumen de las micropartículas de liberación modificada de activo.

45

Agente secuestrante

Según otro modo de realización particular, la forma sólida oral según la invención puede comprender además al menos un agente secuestrante.

50

El agente secuestrante permitirá en particular captar el activo que podría ser extraído de las micropartículas de la invención, después de un tiempo de varias horas en una bebida, y hacerlo así no disponible para una absorción inmediata.

55

Más particularmente, el agente secuestrante es un compuesto iónico, apto para formar en solución, por ejemplo en una bebida acuosa o alcohólica, un complejo con el activo en sí en forma ionizada, y en particular un complejo poco soluble.

60 Así, cuando el activo y el agente secuestrante se encuentran simultáneamente en un disolvente adecuado, por ejemplo en el caso de una tentativa ilícita de extracción del activo, el agente secuestrante es apto para inducir una complejación o una interacción química con el activo en dicho disolvente. En el sentido de la presente invención, un disolvente adecuado es un disolvente habitual seleccionado entre el agua y las soluciones acuosas, tales como las mezclas agua-etanol, el alcohol, las bebidas alcohólicas, los sodas, el vinagre, el agua oxigenada, y sus mezclas.

65 Los agentes secuestrantes utilizados para atrapar el activo son inofensivos, incluso para un uso regular. Son unos

productos inertes desde el punto de vista farmacológico, y aprobados por las diferentes farmacopeas y autoridades de registro de medicamentos.

5 Si está presente, el agente secuestrante está en forma de micropartículas distintas de las micropartículas de liberación modificada del activo.

10 Según un modo de realización particular, el agente secuestrante comprende una sal, la cual contiene unos iones aptos para formar un complejo con el activo en solución. Si está en solución, el activo está en forma catiónica, el agente secuestrante es un compuesto aniónico. De la misma manera, cuando el activo en solución está en forma aniónica, el agente secuestrante es un compuesto catiónico.

De manera no limitativa, entre los agentes secuestrantes aniónicos, se pueden citar los compuestos siguientes:

15 - el dodecilsulfato de sodio, el docusato de sodio;

20 - los polímeros aniónicos, tales como los poliácidos acrílicos reticulados (o carbómero, por ejemplo el Carbopol®), las sales de carboximetilcelulosa como la carmelosa sódica o la carmelosa cálcica, la carboximetilcelulosa reticulada como la croscarmelosa sódica y sus derivados, los polisacáridos, por ejemplo los alginatos, la goma xantana o arábica, el alginato-(sulfonato)propilenglicol;

25 - las sales mono- o polivalentes, tales como los glucuronatos, citratos, acetatos, carbonatos, gluconatos, succinatos, fosfatos, glicerofosfatos, los lactatos, los trisilicatos, los fumaratos, los adipatos, los benzoatos, los salicilatos, los tartratos, las sulfonamidas, los acesulfamos;

30 - los ácidos grasos saponificados, tales como las sales de ácido esteárico, las sales de ácido palmítico;

- los poliamino ácidos, proteínas o péptidos aniónicos, tales como los glutamatos, los aspartatos, las albúminas, las caseínas, las globulinas;

35 - las resinas intercambiadoras de cationes, fuertemente ácidas, tales como los copolímeros de estireno y de divinilbenceno sulfónicos, como por ejemplo Amberlite® IRP69, Amberlite® 1R69F, Amberlite® 200 o Amberlite® 200C, comercializadas por la compañía Rohm and Haas, o Dowex® 88, comercializado por Dow;

40 - las resinas intercambiadoras de cationes, débilmente ácidas, tales como los copolímeros reticulados de ácido metacrílico y de divinilbenceno o sus sales, como por ejemplo Amberlite® IRP88 y Amberlite® 1RP64, comercializadas por Rohm and Haas o WEX MAC-3® comercializado por Dow;

- y sus mezclas.

45 Entre los agentes secuestrantes catiónicos, se pueden citar:

- las sales de amonios cuaternarios, en particular el bromuro de trimetil-tetradecil-amonio o el cloruro de bencetonio;

50 - los polímeros catiónicos, tales como los quitosán y los copolímeros de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (por ejemplo, Eudragit® RS, Eudragit® RL) y los copolímeros de acrilato de etilo, de metacrilato de metilo y de ácido metacrílico (por ejemplo Eudragit® E);

- las poliaminas ácidas, proteínas o péptidos catiónicos como las polilisinas, las poliargininas;

55 - las resinas intercambiadoras de aniones, básicas, tales como las poliaminas fenólicas como la Amberlite® IRP58, comercializada por Rohm and Haas, los copolímeros de estireno y de divinilbenceno portadores de funciones amonios cuaternarios, como por ejemplo la Duolite® AP143 o la Amberlite® IRP67, comercializadas por Rohm and Haas, o el DOWEX 22, comercializado por Dow;

- y sus mezclas.

Según un modo de realización particular de la invención, el agente secuestrante se selecciona entre:

60 - el sodio dodecilsulfato o el docusato de sodio;

- las sales de amonios cuaternarios, en particular el bromuro de trimetil-tetradecil-amonio o el cloruro de bencetonio;

65 - las resinas fuertemente ácidas intercambiadoras de cationes, cuando el activo en solución es catiónico, o las resinas fuertemente básicas intercambiadoras de aniones cuando el activo en solución es aniónico, según la polaridad del activo, y sus mezclas.

Según un modo de realización particularmente preferido de la invención, cuando el activo en solución está en forma catiónica, el agente secuestrante se selecciona entre:

5 - las resinas intercambiadoras de cationes, fuertemente ácidas, tales como los copolímeros de estireno y de divinilbenceno sulfónicos, como por ejemplo Amberlite® IRP69, Amberlite® 1R69F, Amberlite® 200 o Amberlite® 200C, comercializadas por la compañía Rohm and Haas, o Dowex® 88, comercializado por Dow;

10 - las resinas intercambiadoras de cationes, débilmente ácidas, tales como los copolímeros reticulados de ácido metacrílico y de divinilbenceno o sus sales, como por ejemplo Amberlite® IRP88 y Amberlite® 1RP64, comercializadas Rohm and Haas o WEX MAC-3® comercializado por Dow.

La cantidad de agente es adaptada por el experto en la técnica mediante un cálculo de la cantidad de carga iónica necesaria para atrapar todo o parte de la dosis de activo contenida en la forma sólida unitaria.

15 En particular, la cantidad de agente secuestrante debe ser tal que permita complejar suficientemente activos de manera que la cantidad restante de activo libre en solución sea insuficiente para alcanzar el efecto deseado en caso de utilización ilícita.

20 Particularmente, la cantidad de agente secuestrante es tal que permite complejar al menos un 40%, preferentemente al menos un 50%, más preferentemente al menos un 60%, preferentemente al menos 70%, de la dosis de activo contenida en la forma sólida unitaria.

25 Preferentemente, la cantidad de agente secuestrante es suficiente para complejar cualquier activo de la dosis unitaria.

Ventajosamente, las micropartículas de agente secuestrante tienen una distribución de tamaño próxima a la de las micropartículas de activo, de manera que no son separables de las micropartículas de activo por tamizado o sedimentación.

30 Preferentemente, el diámetro medio en volumen de las micropartículas de agente secuestrante está comprendido entre 0,5 y 2 veces, preferentemente comprendido entre 0,7 y 1,5 veces, más preferentemente comprendido entre 0,8 y 1,25 veces el diámetro medio en volumen de las micropartículas de activo.

35 Según un modo de realización particular, la forma sólida según la invención puede así comprender, además de las micropartículas de activos, unas micropartículas de agente viscosificante y unas micropartículas de agente secuestrante.

Preparación de la forma sólida oral

40 Núcleo de las micropartículas

45 Los granulados que forman el núcleo de dichas micropartículas se pueden obtener por pulverización, en un lecho de aire fluidizado, del activo, con eventualmente uno o varios excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), como unos agentes aglutinantes, unas cargas, unos tensioactivos, unos desintegrantes, unos agentes tampón, unos agentes anti-espuma en una partícula de soporte, tal como se ha descrito anteriormente.

50 El(los) principio(s) activo(s) y los eventuales excipientes se mezclan en solución o se dispersan en agua o en unos disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bajo punto de ebullición, como el etanol, la acetona y sus mezclas.

Micropartículas

55 Según un modo de realización preferido, el revestimiento dispuesto en la superficie de las micropartículas de liberación modificada se obtiene por pulverización en lecho de aire fluidizado, en particular equipado de un Würster y según una orientación del spray ascendente (bottom spray) de una solución o dispersión que contiene al menos dichos polímeros A y B sobre los granulados obtenidos anteriormente.

60 De manera preferida, los polímeros A y B y, llegado el caso, el o los plastificantes son pulverizados en estado de soluto, es decir en forma solubilizada en un disolvente. Este disolvente está generalmente constituido de disolvente(s) orgánico(s) mezclado(s) o no con agua. El o los disolvente(s) orgánico(s) se selecciona(n) entre los disolventes conocidos por el experto en la técnica. A título de ejemplo, se puede citar la acetona, el isopropanol, el etanol y sus mezclas.

65 El revestimiento así formado resulta homogéneo en términos de composición, por oposición a un revestimiento formado a partir de una dispersión de estos mismos polímeros en un medio líquido, principalmente acuoso, no disolvente o poco disolvente de dichos polímeros A y B.

Según una variante de realización preferida, la solución pulverizada contiene menos del 40% en peso de agua, en particular menos del 30% en peso de agua, y más particularmente menos del 25% en peso de agua, incluso un contenido en agua inferior o igual al 10% en peso con respecto al peso total de los disolventes.

5 Forma farmacéutica oral sólida

Según un modo de realización particularmente preferido, una forma farmacéutica oral sólida según la invención es un comprimido o una cápsula dura.

10 En el caso de la presentación en forma de un cápsula dura, las micropartículas de liberación modificada de activo, las micropartículas de agente viscosificante y las eventuales micropartículas de agente secuestrante se mezclan previamente con unos excipientes conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo unos diluyentes, unos lubricantes o unos agentes de fluidez, tales como se describen más precisamente a continuación. La mezcla  
15 obtenida se reparte después en unas capsulas duras. Alternativamente, se puede realizar un modo de llenado secuencial de las cápsulas duras, siendo los diferentes componentes añadidos los unos después de los otros o en forma de mezcla(s) parcial(es).

20 En el caso de la presentación en forma de un comprimido, las micropartículas de liberación modificada del activo, las micropartículas de agente viscosificante y las eventuales micropartículas de agente secuestrante se mezclan previamente con unos excipientes conocidos por el experto en la técnica como unos lubricantes o agentes de fluidez, unos diluyentes o agentes de compresión, tales como se describen más precisamente a continuación. La mezcla se comprime después.

25 La compresión se puede realizar según cualquier método convencional y su realización depende claramente de las competencias del experto en la técnica.

Los comprimidos poseen ventajosamente una resistencia significativa a la ruptura. Por ejemplo, para un comprimido redondo de 12 mm de diámetro, esta dureza puede variar de 50 a 500 N, en particular de 60 a 200 N. Esta dureza  
30 se puede medir según el protocolo descrito en la Farmacopea Europea 6ª edición, capítulo 2.9.8.

Según una variante de realización, las micropartículas de liberación modificada de activos pueden ser mezcladas con otras micropartículas de liberación modificada que tiene unas composiciones de revestimiento diferentes o unos tamaños diferentes, o también con unas partículas de activo de liberación inmediata.

35 Se trata de metodologías generales interesantes, que permiten producir las formas sólidas de la invención de una manera simple y económica.

La forma sólida final, en particular en forma de comprimido o cápsula dura puede, llegado el caso, ser sometida a  
40 tratamientos complementarios, según las técnicas y fórmulas conocidas por el experto en la técnica, que tienen por ejemplo como objetivo formar en su superficie una película o un revestimiento particular destinado a proporcionarlos unas propiedades o cualidades complementarias (color, aspecto, ocultación de sabor, etc.).

Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención, en particular del tipo comprimido o  
45 cápsula dura, presenta un porcentaje de carga en micropartículas de liberación modificada de activo que va del 5% al 95% en peso con respecto a su peso total, en particular del 10% al 90% en peso, y más particularmente del 20 al 85% en peso.

50 Excipientes

Como se precisa anteriormente, una forma farmacéutica oral sólida según la invención se presenta ventajosamente en forma de un comprimido o de una cápsula dura, que contiene unas micropartículas de activo tales como se han definido anteriormente.

55 La forma farmacéutica oral sólida que contiene las micropartículas de liberación modificada del activo puede así comprender unos excipientes fisiológicamente aceptables clásicos y útiles para formular las micropartículas dentro de una matriz, por ejemplo en forma de un comprimido o dentro de una mezcla incluida en una cápsula dura.

Según un modo de realización particular, una forma farmacéutica oral sólida según la invención, de tipo cápsula  
60 dura, puede contener, además de las micropartículas de liberación modificada del activo, las micropartículas de agente viscosificante y las eventuales micropartículas de agente secuestrante:

- unos diluyentes, como la lactosa, la sacarosa, las esferas de azúcar (Suglets® de NP Pharm), la celulosa microcristalina (Avicel® de FMC Biopolimer, Cellet® de Pharmatrans, Celphere® d'Asahi Kasei), los carbonato se calcio en forma de cristal (Omyapure® 35 de Omya) o en forma de partículas ya formuladas con unos agentes aglutinantes (Destab® 90 S Ultra 250 de Particle Dynamics o Hubercal® CCG4100 de Huber), los fosfatos di- y  
65

tricálcicos (Dicafos<sup>®</sup> y Tricafos<sup>®</sup> de Budenheim), el óxido de magnesio, los fosfato y sulfato de calcio;

5 - unos lubricantes o agentes de fluidez como los estearatos, en particular el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el estearato de zinc, el ácido esteárico, el behenato de glicerol, el estearilo fumarato de sodio, el talco, la sílice coloidal;

10 - unos desintegrantes, como los almidones y almidones pregelatinados (almidón de maíz), la carboximetilcelulosa, la croscarmelosa, la crospovidona (grados de Poliplasdone<sup>®</sup> de ISP, el Kollidon<sup>®</sup> CL de BASF), hidroxipropilcelulosa débilmente sustituida;

15 - unos colorantes o pigmentos, como el dióxido de titanio, el sulfato de calcio, el carbonato de calcio precipitado, los óxidos de hierro, los colorantes alimenticios naturales tales como los caramelos, los carotenoides, el carmín, las clorofilinas, Rocou (o annatto), las xantofilas, los antocianos, la betanina, el aluminio y los colorantes alimenticios de síntesis como los amarillos n<sup>o</sup> 5 y n<sup>o</sup> 6, los rojos n<sup>o</sup> 3 y n<sup>o</sup> 40, el verde n<sup>o</sup> 3 y el verde esmeralda, los azules n<sup>o</sup> 1 y n<sup>o</sup> 2;

- unas aromas, por ejemplo las aromas de fresa, naranja, banana, menta;

20 - unos conservantes, como los parabenos, en particular el metilparadeno, el etilparabeno, el propilparabeno y el butilparabeno, el ácido benzoico y sus sales (por ejemplo el benzoato de sodio), el clorocresol, el ácido sórbico y sus sales, la glicerina;

- polietilenglicol, alcohol polivinílico, palmitoestearato de glicerol;

25 - y sus mezclas.

La elección de estos excipientes, para una forma sólida oral de tipo cápsula dura, depende claramente de las competencias del experto en la técnica.

30 Según un modo particular, una forma sólida según la invención de tipo cápsula dura puede comprender en particular uno o varios diluyentes en una cantidad que va del 0% al 80% en peso, en particular del 0% al 70% en peso, y más particularmente del 35% al 65% en peso con respecto al peso total de la forma sólida de tipo cápsula dura.

35 En particular, una forma sólida según la invención, de tipo cápsula dura, puede comprender uno o varios lubricante(s) o agente(s) de fluidez en una cantidad que va del 0,1% al 5% en peso, en particular del 0,5% al 2% en peso con respecto al peso total de la forma sólida de tipo cápsula dura.

40 Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención de tipo cápsula dura comprende, además de las micropartículas de liberación modificada de activo, definidas anteriormente, al menos un agente diluyente, en particular celulosa microcristalina, y al menos un lubricante o un agente de fluidez, en particular seleccionado entre el estearato de magnesio, la sílice coloidal, y sus mezclas.

En particular, estos diferentes excipientes son utilizados en cantidades, tales como se han definido anteriormente.

45 Según otro modo de realización, una forma farmacéutica oral sólida según la invención, de tipo comprimido, puede contener además de las micropartículas de liberación modificada de activo, las micropartículas de agente viscosificante y las eventuales micropartículas de agente secuestrante:

50 - unos diluyentes o unos agentes de compresión, como la lactosa, la sacarosa, el manitol (grados de Pearlito<sup>®</sup> de Roquette, en particular el Pearlito<sup>®</sup> SD200), el xilitol, el eritritol, los sorbitoles, la celulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup> de FMC Biopolimer, Cellet<sup>®</sup> de Pharmatrans o Celphere<sup>®</sup> de Asahi Kasei), los carbonatos de calcio en forma de cristal (Omyapure<sup>®</sup> 35 de Omya) o en forma de partículas ya formuladas con unos agentes aglutinantes (Destab<sup>®</sup> 90 S Ultra 250 de Particle Dynamics o Hubercal<sup>®</sup> CCG4100 de Huber), los fosfatos di- y tricálcicos (Dicafos<sup>®</sup> y Tricafos<sup>®</sup> de Budenheim), el óxido de magnesio;

55 - unos lubricantes o unos agentes de fluidez como los estearatos, en particular el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el estearato de zinc, el ácido esteárico, el behenato de glicerol, el estearilo de fumarato de sodio, el talco, la sílice coloidal;

60 - unos agentes aglutinantes, como la hidroxietilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa (Kulcel<sup>®</sup> de Aqualon-Hercules), la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) (Methocel<sup>®</sup> E o K y en particular Methocel<sup>®</sup> K15M de Dow), la metilcelulosa (Methocel<sup>®</sup> A15 de Dow), la polivinilpirrolidona (o povidona) (Plasdone<sup>®</sup> K29/32 de ISP, Kollidon<sup>®</sup> 30 de BASF), los copolímeros de vinilpirrolidona y de acetato de vinilo (o copovidona) (Plasdone<sup>®</sup> S630 de ISP, Kollidon<sup>®</sup> VA 64 de BASF), el polióxido de etileno, los polialquilenglicoles, como por ejemplo el polietilenglicol, las dextrosas, los almidones pregelatinados, las maltodextrinas, el alcohol polivinílico, el palmitoestearato de glicerol;

65

- unos desintegrantes, como los almidones y almidones pregelatinados (por ejemplo el almidón de maíz), la carboximetilcelulosa, la croscarmelosa, la crospovidona (grados de Poliplasdone<sup>®</sup> de ISP, Kollidon<sup>®</sup> CL de BASF), la hidroxipropilcelulosa débilmente sustituido;

5 - unos colorantes o pigmentos, como el dióxido de titanio, el sulfato de calcio, el carbonato de calcio precipitado, los óxidos de hierro, los colorantes alimenticios naturales tales como los caramelos, los carotenoides, el carmín, las clorofilinas, Rocou (o annatto), las xantofilas, los antocianos, la betanina, el aluminio y los colorantes alimenticios de síntesis como los amarillos nº 5 y nº 6, los rojos nº 3 y nº 40, el verde nº 3 y el verde esmeralda, los azules nº 1 y nº 2;

10 - unas aromas, por ejemplo las aromas de fresa, naranja, banana, menta;

15 - unos conservantes, como los parabenos, en particular el metilparabeno, el etilparabeno, el propilparabeno y el butilparabeno, el ácido benzoico y sus sales (por ejemplo el benzoato de sodio), el clorocresol, el ácido sórbico y sus sales, la glicerina;

- y sus mezclas.

20 La elección de estos excipientes para formar un sólido oral de tipo comprimido depende claramente de las competencias del experto en la técnica.

25 Una forma sólida según la invención de tipo comprimido puede comprender en particular uno o varios agente(s) de compresión o diluyente(s) en una cantidad que va del 10% al 80% en peso, en particular del 30% al 75% en peso, y más particularmente del 35% al 65% en peso con respecto al peso total de la forma sólida.

Una forma sólida según la invención, de tipo comprimido, puede comprender uno o varios lubricante(s) o agente(s) de fluidez en una cantidad que va del 0,1% al 5% en peso, en particular del 0,5% al 2% en peso con respecto al peso total de la forma sólida de tipo comprimido.

30 Según otro modo de realización particular de la invención, el contenido en aglutinante(s) en una forma sólida según la invención de tipo comprimido puede ir del 0% al 40% en peso, en particular del 0% al 30% en peso, y más particularmente del 5 al 20% en peso con respecto al peso total de la forma sólida.

35 Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención de tipo comprimido comprende, además de las micropartículas de liberación modificada de activo, definidas anteriormente, al menos un agente de compresión o un diluyente, en particular seleccionado entre la celulosa microcristalina, el manitol y sus mezclas, y al menos un lubricante o un agente de fluidez, en particular seleccionado entre el estearato de magnesio, la sílice coloidal y sus mezclas, y eventualmente al menos un aglutinante, seleccionado en particular entre la hidroxipropilmetilcelulosa y la metilcelulosa.

40 En particular, estos diferentes excipientes se utilizan en cantidades tales como se han definido anteriormente.

45 Según un modo de realización particular, una forma sólida según la invención, de tipo cápsula dura o comprimido, comprende menos del 1% en peso de desintegrante(s) con respecto a su peso total, y más particularmente, está desprovista de desintegrante.

50 Según también otro modo de realización particular, una forma sólida según la invención está desprovista, en lo que se refiere a los excipientes distintos de las micropartículas de liberación modificada, de compuesto ceroso insoluble en agua, y en particular está desprovista de ceras.

Los ejemplos y figuras siguientes se presentan a título de ilustración del campo de la invención.

#### FIGURAS

55 Figura 1: Representación esquemática de un perfil de liberación modificada del activo que comprende tres fases. En medio ácido de pH inferior a 4,0, el principio de la liberación del activo interviene en el punto A, después de un tiempo de estancia determinado. En el punto B, que corresponde al aumento del pH, se acelera la liberación del principio activo.

60 Figura 2: Esquema de micropartículas según la invención con una partícula de soporte (1), recubierta de una capa que contiene al menos un activo (2), en sí misma recubierta mediante un revestimiento (3) que contiene al menos el polímero A y el polímero B. Las proporciones relativas de estos tres elementos constitutivos no son respetadas en el esquema.

65 Figura 3 a y b: Esquema de una forma sólida, de tipo comprimido o cápsula dura, que contiene unas micropartículas de liberación modificada de activo según la invención.



- 5      Figura 3a: La forma sólida oral comprende unas micropartículas de liberación modificada del activo (1), unas micropartículas de agente viscosificante (2) y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables (3) en forma de un polvo libre (en el caso de una cápsula dura) o de una matriz sólida (en el caso de un comprimido) en el que las micropartículas están dispersas.
- 10     Figura 3b: la forma sólida oral comprende unas micropartículas de liberación modificada del activo (1), unas micropartículas de agente viscosificante (2), unas micropartículas de agente secuestrante (4) y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables (3) en el que las micropartículas están dispersas.
- 15     Figura 4: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para micropartículas de clorhidrato de oximorfona, preparadas según el ejemplo 1, en los diferentes medios de disolución HCl 0,1N y tampón fosfato a pH 4,5, pH 6,0, pH 6,8 y pH 7,4.
- 20     Figura 5: Fotos de micropartículas de clorhidrato de oximorfona, preparadas según el ejemplo 1, intactas (5a), y trituradas (5b) durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, como se explica en el ejemplo 1.
- 25     Figura 6: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para micropartículas de clorhidrato de oximorfona intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 1, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 30     Figura 7: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para comprimidos de clorhidrato de oximorfona preparados según el ejemplo 2, y micropartículas de clorhidrato de oximorfona preparadas según el ejemplo 1, durante una exposición secuenciada durante 2 horas en un medio de disolución HCl 0,1N, después tampón fosfato a pH 7,4.
- 35     Figura 8: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para comprimidos de clorhidrato de oximorfona intactos y triturados durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparados y triturados según el ejemplo 2, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 40     Figura 9: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para cápsulas duras de clorhidrato de oximorfona intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 3, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 45     Figura 10: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para cápsulas duras de clorhidrato de oximorfona intactos y triturados durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparados y triturados según el ejemplo 4, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 50     Figura 11: Perfiles comparativos de liberación *in vitro* de micropartículas de clorhidrato de oxicodona, preparadas según el ejemplo 5, durante una exposición secuenciada durante 2 horas en un medio de disolución HCl 0,1N, después tampón fosfato a pH 7,4.
- 55     Figura 12: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unas micropartículas de clorhidrato de oxicodona, intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 5, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 60     Figura 13: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unas micropartículas de clorhidrato de oxicodona preparadas según el ejemplo 5, y para unas cápsulas duras de clorhidrato de oxicodona preparadas según el ejemplo 6, durante una exposición secuenciada durante 2 horas en un medio de disolución HCl 0,1N, después tampón fosfato a pH 7,4.
- 65     Figura 14: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unas cápsulas duras de clorhidrato de oxicodona intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 6, en un medio de disolución HCl 0,1N.
- 70     Figura 15: Perfil comparativo de liberación *in vitro* de las micropartículas de clorhidrato de oxicodona, que presenta un porcentaje de película del 30% y preparadas según el ejemplo 7 (fuera de la invención) en los diferentes medios de disolución tampón fosfato a pH 6,8 y HCl 0,1N.
- 75     Figura 16: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unas micropartículas de clorhidrato de oxicodona que presentan un porcentaje de película del 30% y preparadas según el ejemplo 7 (fuera de la invención), intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 7 (fuera de la invención), en un medio de disolución HCl 0,1N.

Figura 17: Perfil de liberación *in vitro* de las micropartículas de clorhidrato de oxicodona de tamaño estrictamente superior a 600 µm, preparadas según el ejemplo 8 (fuera de la invención), durante una exposición secuenciada durante 2 horas en un medio de disolución HC10,1N, después tampón fosfato a pH 7,5.

- 5 Figura 18: Perfiles comparativos de liberación *in vitro*, obtenidos para unas micropartículas de clorhidrato de oxicodona de tamaño estrictamente superior a 600 µm, intactas y trituradas durante 50 vueltas en mortero/mano de mortero, preparadas y trituradas según el ejemplo 8 (fuera de la invención), en un medio de disolución HCl 0,1N.

Ejemplo 1

- 10 Preparación de micropartículas de clorhidrato de oximorfona

Fase 1: preparación de los granulados

- 15 Se introducen 1615 g de clorhidrato de oximorfona y 85 g de povidona (Plasdone® K29/32 de ISP) bajo agitación en un reactor que comprende 2052,1 g de agua y 1105,0 g de etanol. La solución se calienta a 65°C. Cuando se disuelven los cristales de clorhidrato de oximorfona y la povidona, la solución se pulveriza en su totalidad sobre 300 g de esferas de celulosa (Cellet® 90 de Pharmatrans) en un lecho de aire fluidizado GPCG1.1 en una configuración bottom spray. Después de la pulverización, el producto obtenido se tamiza sobre unos tamices de 80 µm y 250 µm.

- 20 Se recuperan entonces 1801,9 g de granulados de 80 µm a 250 µm (lo que corresponde a la fracción de producto que ha atravesado las mallas del tamiz de 250 µm y que está retenida en el tamiz de 80 µm).

Fase 2: Fase de revestimiento.

- 25 Se cubren 450 g de granulados obtenidos durante la fase 1 a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG1.1, con 90 g de un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (Eudragit® L100-55 de Evonik), 135 g de un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo (Eudragit® S100 de Evonik), 180 g de etilcelulosa (Ethocel® 20 premium de Dow) y 45 g de trietilcitrate (de Morflex) disuelto en una mezcla acetona/isopropanol/agua (54/36/10 en porcentajes máxicos). Después de la pulverización, se recuperan las micropartículas cubiertas. Su diámetro medio en volumen, determinado según el método detallado a continuación, es de 270 µm.

Medición del diámetro medio D(4;3) por difracción láser

- 35 La distribución de tamaños de las partículas se mide por difracción láser con la ayuda de un aparato Mastersizer® 2000 de Malvern Instrument equipado de un muestreador de polvo seco de tipo Sirocco 2000. A partir de la distribución granulométrica medida en una amplia gama, el diámetro medio equivalente en volumen o D(4;3) se calcula según la fórmula siguiente:

$$40 \quad D(4;3) = \frac{\sum(d^4)}{\sum(d^3)}$$

Perfiles de disolución de las micropartículas

- 45 Los perfiles de disolución *in vitro* de las micropartículas preparadas antes se miden por espectrometría UV en 900 ml de los medios de disolución HCl a 0,1 N y tampón fosfato a pH 4,5, pH 6,0, pH 6,8 y pH 7,4, mantenidos todos a 37,0 ± 0,5°C y agitados por una pala giratoria a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas en los diferentes medios se presentan en la Figura 4. Los perfiles de disolución muestran un aumento de la velocidad de liberación *in vitro* del activo en los medios tampón fosfato a pH 6,8 y pH 7,4 con respecto a las velocidades de liberación observadas en los medios de disolución HCl 0,1N, y tampón fosfato a pH 4,5 y a pH 6,0.

Trituración de las micropartículas

- 55 Una fracción de las micropartículas obtenidas durante la fase 2 y que corresponden a una dosis de 80 mg en clorhidrato de oximorfona, es decir aproximadamente 320 mg, se ha triturado con la ayuda de un mortero de pirex de 250 ml y de una mano de mortero de pirex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). El ensayo de trituración se detalla a continuación.

- 60 Las fotos, tomadas bajo lupa binocular, de las micropartículas antes y después de la trituración son mostradas respectivamente en las figuras 5a y 5b.

El aspecto de las micropartículas, observado bajo lupa binocular, es el mismo antes y después de la trituración.

Ensayo de trituración

- 65

Como se ha evocado anteriormente, la técnica del mortero/mano de mortero se utiliza como ensayo de trituración para determinar la resistencia a la trituración de las micropartículas de activo o de la forma farmacéutica sólida oral que contiene las micropartículas de activo según la invención.

- 5 Una dosis de principio activo en forma de micropartículas o de una forma farmacéutica oral intacta (un comprimido o el contenido de una cápsula dura) se introduce en un mortero de pirex de 250 ml y se tritura con la ayuda de la mano de mortero de pirex que corresponde al mortero durante 50 vueltas, es decir durante aproximadamente 1 minuto.

10 La velocidad de liberación *in vitro* del principio activo contenido en el polvo obtenido después de la trituración se determina entonces durante un ensayo de disolución. Este ensayo, idéntico al ensayo de disolución de las micropartículas o de la forma farmacéutica oral intacta, se realiza según el método de la Farmacopea Europea, 6ª edición, 6.5 capítulo 2.9.3 - ensayo de disolución de las formas sólidas.

15 Se comparan los perfiles de disolución de las micropartículas intactas y trituradas o de la forma farmacéutica oral intacta y triturada: las diferencia a 0,5 horas entre el perfil de disolución del polvo triturado y el de la formulación intacta corresponde a la proporción de micropartículas o de la forma farmacéutica oral deteriorada(s) después de la trituración, correspondiendo la proporción restante a la proporción de micropartículas o de la forma farmacéutica oral según la invención que ha(n) resistido a la trituración.

20 Perfiles de disolución de las partículas intactas y trituradas

25 Los perfiles de disolución *in vitro* de las micropartículas intactas, preparadas anteriormente, y de las mismas micropartículas trituradas, se miden por espectrometría UV en 900 ml de un medio de disolución HCl a 0,1 N mantenidos a  $37,0 \pm 0,5$  °C y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas intactas (✕) y trituradas (▲) se comparan en la figura 6. Los dos perfiles de disolución son similares y presentan un factor de similitud según la Farmacopea Europea del 62%. Se constata que menos del 10% de las micropartículas han sido dañadas. Las micropartículas que han sufrido la trituración han conservado sus propiedades de liberación modificada.

30 Ejemplo 2

Preparación de comprimidos de clorhidrato de oximorfona

35 Preparación de los comprimidos

40 Se mezclan 11,0 g de las micropartículas de liberación diferida y modificada preparadas en el ejemplo anterior (fase 2), con 8,0 g de polioxietileno (Sentry Poliox WSR® 303 de Dow), previamente tamizados en tamices de 150 µm y de 300 µm, siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm) 2,0 g de hipromelosa (Methocel® K15M EP de Colorcon), 12,0 g de metilcelulosa (Methocel® A15 LV de Colorcon), 24,0 g de celulosa microcristalina (Avicel® PH301 de FMC), 24,0 g de manitol (Pearlitol® SD 200 de Roquette), 40 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei) y 1,0 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de comprimidos redondos de 12 mm de diámetro de 611 mg, gracias a una prensa XP1 de Korsch. La fuerza de compresión aplicada sobre la mezcla es de 25 kN. Los comprimidos así fabricados tienen una dureza de aproximadamente 97 N.

45 Perfiles de disolución en condiciones de exposiciones secuenciales

50 El perfil de disolución *in vitro* del comprimido preparado anteriormente, se mide por espectrometría UV en 900 ml de un medio de disolución HCl a 0,1 N mantenido a  $37,0 \pm 0,5$ °C y agitado por una pala que gira a 100 rpm durante 2 horas y después, tras el ajuste del pH y de la salinidad del medio, con tampón fosfato de pH 7,4 y a 0,05 M de fosfato de potasio.

55 El perfil de disolución del comprimido obtenido (▲) se compara en la Figura 7 con el perfil de las micropartículas intactas (✕) preparadas según el ejemplo 1. Los dos perfiles de disolución son similares y presentan un factor de similitud, según la Farmacopea Europea, del 58%.

Trituración de los comprimidos

60 Un comprimido obtenido según el ejemplo 2, que corresponde a una dosis de 20 mg en clorhidrato de oximorfona, se ha triturado con la ayuda de un mortero de pirex de 250 ml y de una mano de mortero de pirex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). El ensayo de trituración utilizado es el descrito anteriormente.

Perfiles de disolución de los comprimidos intactos y triturados

Los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos intactos, preparados anteriormente, y de los mismos comprimidos triturados, se miden por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N mantenidos a  $37,0 \pm 0,5$  °C y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para los comprimidos intactos (✕) y triturados (▲) son comparados en la Figura 8. Aproximadamente el 10% de las micropartículas han sido dañadas. Las demás micropartículas han conservado su perfil de liberación modificada. Los dos perfiles de disolución son similares y presentan un factor de similitud, según la farmacopea europea, del 61%.

Ensayo *in vitro* de extracción para inyección

Un comprimido de clorhidrato de oximorfona preparado anteriormente se tritura con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). Se vierten 10 ml de agua de grifo sobre el polvo. La dispersión se agita después durante 10 minutos con la ayuda de una barra imantada. La dispersión se extrae entonces durante 5 minutos por una jeringa de 10 ml, a través de una aguja 27G cuya punta está recubierta de una bolita de algodón.

La cantidad de líquido extraída en la jeringa es inferior a 0,1 ml, y corresponde a menos del 1% del volumen de disolvente de extracción introducido.

Ejemplo 3

Preparación de cápsulas duras de clorhidrato de oximorfona

Preparación de las cápsulas duras

Se mezclan 13,8 g de las micropartículas de liberación modificada preparadas en el ejemplo 1 (fase 2), a 10,0 g de polioxietileno (Sentry Poliox WSR<sup>®</sup> 303 de Dow, previamente tamizados en tamices de 150 µm y de 300 µm, siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm), 50,0 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei), 0,8 g de sílice coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200 de Evonik) y 0,4 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de cápsulas duras de tamaño 0 que contiene 300 mg de mezcla, es decir una dosis de 20 mg de clorhidrato de oximorfona.

Trituración de las cápsulas

El contenido de una cápsulas duras obtenida según el ejemplo 3 se ha triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto).

Perfiles de disolución de las cápsulas intactas y trituradas

Los perfiles de disolución *in vitro* de las cápsulas duras intactas, preparadas anteriormente, y del contenido triturado de las mismas cápsulas duras, son medidos por espectrometría UV en 900 ml de un medio de disolución HCl a 0,1 N mantenidos a  $37,0 \pm 0,5$  °C y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las cápsulas duras intactas (✕) y para el contenido triturado de las cápsulas duras (▲) son comparados en la figura 9. Aproximadamente el 10% de las micropartículas ha sido dañado. Las otras micropartículas han conservado su perfil de liberación modificada. Los dos perfiles de disolución son similares y presentan un factor de similitud, según la farmacopea europea, del 56%.

Ensayo *in vitro* de extracción para inyección

El contenido de una cápsula dura de clorhidrato de oximorfona obtenida según el ejemplo 3 se tritura con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). Se vierten 10 ml de agua del grifo sobre el polvo triturado. La dispersión se agita después durante 10 minutos con la ayuda de una barra imantada. La dispersión se extrae entonces durante 5 minutos por una jeringa de 10 ml, a través de una aguja 27G cuya punta está recubierta de una bolita de algodón.

La cantidad de líquido extraída en la jeringa es inferior a 0,6 ml, que corresponde a menos del 6% del volumen de disolvente de extracción introducido.

Ejemplo 4

Preparación de cápsulas duras de clorhidrato de oximorfona

Preparación de cápsulas duras

Se mezclan 13,8 g de las micropartículas de liberación modificada preparadas en el ejemplo 1 (fase 2), a 10,0 g de polioxietileno (Sentry Poliox WSR<sup>®</sup> 303 de Dow, previamente tamizadas en unos tamices de 150 µm y de 300 µm,

5 siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm), 25,0 g de resina intercambiadora de cationes (Amberlite® IR69F de Rohm & Haas previamente secada, triturada y tamizada sobre tamices de 150 µm y de 300 µm, siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm), 50,0 g de esferas de celulosa (de Asahi Kasei), 1,0 g de sílice coloidal (Aerosil® 200 de Evonik) y 0,5 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de cápsulas duras de tamaño 0 que contiene 401 mg de mezcla, es decir una dosis de 20 mg de clorhidrato de oximorfona.

Trituración de las cápsulas duras

10 El contenido de una cápsula dura obtenida según el ejemplo 4 se ha triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto).

Perfiles de disolución de las cápsulas intactas y trituradas

15 Los perfiles de disolución *in vitro* de las cápsulas intactas, preparadas anteriormente, y del contenido triturado de las mismas cápsulas duras, se miden por espectrometría UV en 900 ml de un medio de disolución HCl a 0,1 N mantenidos a  $37,0 \pm 0,5$  °C y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las cápsulas duras intactas (✕) y para el contenido triturado de las cápsulas duras (▲) son comparados en la figura 10. Sólo el 15% de la dosis de clorhidrato de oximorfona contenida en las cápsulas duras está disponible inmediatamente. Las demás micropartículas permanecen intactas y han conservado su perfil de liberación modificada.

Ensayo *in vitro* de extracción para inyección

25 El contenido de una cápsula dura de clorhidrato de oximorfona obtenida según el ejemplo 4 se tritura con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). Se vierten 10 ml de agua de grifo sobre el polvo triturado. La dispersión se agita después durante 10 minutos con la ayuda de una barra imantada. La dispersión se extrae entonces durante 5 minutos mediante una jeringa de 10 ml, a través de una aguja 27G cuya punta está recubierta de una bolita de algodón.

30 La cantidad de líquido extraída en la jeringa es inferior a 0,6 ml, que corresponde a menos del 6% del volumen de disolvente de extracción introducido.

Ensayo *in vitro* de extracción para ingestión oral

35 El contenido de una cápsula dura obtenida según el ejemplo 4, que corresponde a una dosis de 20 mg en clorhidrato de oximorfona, se ha triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). El polvo triturado se recupera y se introduce en un frasco de polietileno de 125 ml en el que se han vertido 100 ml de agua de grifo. La dispersión contenida en el frasco de polietileno cerrado por un tapón enroscado se agita durante 7 horas a temperatura ambiente con la ayuda de un disco de rotación inclinado a 45°C y a una velocidad de rotación de 30 rpm, y después se deja en reposo en el frasco de polietileno cerrado a temperatura ambiente. Se efectúan dos extracciones de 3 ml de la dispersión después de 7 horas y después de 24 horas de la puesta en contacto del polvo triturado con los 100 ml de líquido de extracción, después se filtran sobre unos filtros Acrodisc® de 0,45 µm y se analizan mediante cromatografía HPLC.

45 Las proporciones de clorhidrato de oximorfona disueltas en el líquido de extracción (agua de grifo) con respecto a los 20 mg de clorhidrato de oximorfona triturados e introducidos en 100 ml de líquido de extracción, se presentan en la tabla siguiente.

50 Después de 24 horas de dispersión del contenido de la cápsula dura, preparado y triturado según las etapas anteriores, sólo el 12% de la dosis de clorhidrato de oximorfona contenido en la cápsula dura (20 mg), es decir 2,4 mg de clorhidrato de oximorfona, está disponible inmediatamente.

Tiempo de extracción	Proporciones de clorhidrato de oximorfona disueltas en el líquido de extracción con respecto a la dosis introducida
7 horas	8,1%
24 horas	12,0%

55 *Ejemplo 5*

*Preparación de micropartículas de clorhidrato de oxicodona*

Fase 1: Preparación de los granulados

60

Se introducen 1615,0 g de clorhidrato de oxicodona y 85,0 g de povidona (Plasdone® K29/32 de ISP) bajo agitación en un reactor que comprende 2052,1 g de agua y 1105,0 g de etanol. La solución se calienta a 65°C. Cuando se disuelven los cristales de clorhidrato de oxicodona y la povidona, la solución se pulveriza en su totalidad sobre 300,0 g de esferas de celulosa (Cellet® 90 de Pharmatrans) en un lecho de aire fluidizado GPCG1.1 en una configuración bottom spray.

Al final de la pulverización, el producto obtenido se tamiza sobre unos tamices de 80 µm y se recuperan entonces 250 µm 2054,6 g de granulados de 80 µm a 250 µm (lo que corresponde a la fracción de producto que ha atravesado las mallas del tamiz de 250 µm y que están retenidos en el tamiz de 80 µm).

Fase 2: Fase de revestimiento.

Se cubren 400,0 g de granulados obtenidos durante la fase 1 a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG1.1, con 119,99 g de un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (Eudragit® L100-55 de Evonik), 80,01 g de un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo (Eudragit® S100 de Evonik), 160,02 g de etilcelulosa (Ethocel® 20 premium de Dow) y 40,02 g de trietilcitrate (Citrofol AI de Jungbunzlauer) disueltos en una mezcla de 2484,0 g de acetona, 1656,0 g de isopropanol y 460,0 g de agua.

Después de la pulverización de 3333 g de solución de revestimiento con película, se efectúa una extracción de 11,5 g de partículas. El porcentaje de revestimiento con película de las micropartículas extraídas es del 40%. El diámetro medio en volumen de las micropartículas extraídas, determinado por difracción láser según el método descrito anteriormente, es de 275 µm.

Perfiles de disolución en condiciones de exposiciones secuenciales

El perfil de disolución *in vitro* de las micropartículas de clorhidrato de oxicodona, preparadas anteriormente, se mide por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N durante 2 horas, y después del ajuste del pH y de la salinidad del medio, a pH 7,4 y a 0,05M de fosfato de potasio, mantenidos a 37,0 ± 0,5 °C y agitados por una pala que gira a 100 rpm.

El perfil de disolución obtenido se presenta en la Figura 11. Las micropartículas de clorhidrato de oxicodona preparadas muestran un perfil de liberación dependiente del tiempo y del pH del medio circundante.

Trituración de las micropartículas

La cantidad de micropartículas obtenidas durante la fase 2 y que corresponde a una dosis de 80 mg en clorhidrato de oxicodona, es decir aproximadamente 175 mg, se ha triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). El ensayo de trituración utilizado es el descrito anteriormente.

Perfiles de disolución de las partículas intactas y trituradas

Los perfiles de disolución *in vitro* de las micropartículas intactas, preparadas anteriormente en la fase 2, y de las mismas micropartículas trituradas, son medidos por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N mantenidos a 37,0 ± 0,5°C y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas intactas (✕) y trituradas (▲) se comparan en la figura 12.

Se constata que sólo el 15% de las micropartículas han sido dañadas durante la trituración. Las demás micropartículas se han conservado intactas en sus propiedades de liberación modificada.

*Ejemplo 6*

*Preparación de cápsulas duras de clorhidrato de oxicodona*

Preparación de las cápsulas duras

Se mezclan 1,730 g de las micropartículas de liberación modificada preparadas en el ejemplo 5 (fase 2), a 0,400 g de polioxietileno (Sentry Poliox WSR® 303 de Dow, previamente tamizadas en unos tamices de 150 µm y de 300 µm, siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm), 1,007 g de resina intercambiadora de cationes (Amberlité IR69F de Rohm & Haas previamente secada, triturada y tamizada sobre unos tamices de 150 µm y de 300 µm, siendo la fracción conservada aquella cuyo tamaño está comprendido entre 150 µm y 300 µm), 0,035 g de sílice coloidal (Aerosil® 200 de Evonik) y 0,016 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se utiliza para la fabricación de cápsulas duras de tamaño 0 que contienen 319 mg de la mezcla, es decir una dosis de 80 mg de clorhidrato de oxicodona.

Perfiles de disolución en condiciones de exposiciones secuenciales

- 5 El perfil de disolución *in vitro* de las cápsulas duras de clorhidrato de oxicodona, preparadas anteriormente, se mide por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N durante 2 horas, y después del ajuste del pH y de la salinidad del medio, a pH 7,5 y a 0,05 M de fosfato de potasio, mantenidos a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitados por una pala que gira a 100 rpm.
- 10 El perfil de disolución de las cápsulas duras obtenidas ( $\blacktriangle$ ) se compara en la Figura 13 con el perfil de las micropartículas intactas ( $\otimes$ ) preparadas según el ejemplo 5. Los dos perfiles de disolución son similares y presentan un factor de similitud, según la farmacopea europea, del 58%.
- 15 Trituración de las cápsulas duras
- El contenido de una cápsula dura obtenida anteriormente se ha triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto).
- 20 Perfiles de disolución de las cápsulas intactas y trituradas
- Los perfiles de disolución *in vitro* de las cápsulas intactas, preparadas anteriormente, y del contenido triturado de las mismas cápsulas duras son medidos por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N durante 2 horas y después, tras el ajuste del pH y de la salinidad del medio, a pH 7,4 y a 0,05M de fosfato de potasio, mantenidos a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las cápsulas duras intactas ( $\otimes$ ) y para el contenido triturado de las cápsulas duras ( $\blacktriangle$ ) se compran en la figura 14.
- 25 Se constata que sólo el 10% de las micropartículas han sido dañadas durante la trituración. Las demás micropartículas han conservado su perfil de liberación modificada.
- Ensayo *in vitro* de extracción para inyección
- 30 El contenido de una cápsula dura de clorhidrato de oxicodona obtenida según el ejemplo 6 se tritura con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto). Se vierten 10 ml de agua de grifo en el polvo triturado. La dispersión se agita después durante 10 minutos con la ayuda de una barra imantada. La dispersión se extrae entonces durante 5 minutos mediante una jeringa de 10 ml, a través de una aguja 27G cuya punta está recubierta de una bolita de algodón.
- 35 La cantidad de líquido extraído en la jeringa es igual a 0,2 ml, que corresponde al 2% del volumen del disolvente de extracción introducido.
- Ejemplo 7 (Fuera de la invención)
- 40 Preparación de micropartículas de clorhidrato de oxicodona que presentan un porcentaje de revestimiento con película del 30%
- 45 Se pulverizan 2143 g de solución de recubrimiento con película obtenido según la fase 2 del ejemplo 5, sobre 400,0 g de granulados obtenidos según la fase 1 del ejemplo 5. Se efectúa una extracción de 9,0 g de partículas. El porcentaje de recubrimiento con película de las micropartículas extraídas es del 30%. El diámetro medio en volumen de las micropartículas extraídas es de 263  $\mu\text{m}$ .
- Perfiles de disolución de las micropartículas
- 50 El perfil de disolución *in vitro* de las micropartículas de clorhidrato de oxicodona, preparadas anteriormente, se mide por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N y en 900 ml de tampón a 0,05M de fosfato de potasio a pH 6,8, mantenidos a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos se presentan en la Figura 15.
- 55 Las micropartículas de clorhidrato de oxicodona preparadas con un porcentaje de recubrimiento con película del 30% tienen un perfil de liberación acelerado en el medio a pH 6,8 ( $\blacktriangle$ ) con respecto al obtenido en HCl 0,1N ( $\otimes$ ).
- Trituración de las micropartículas
- 60 Aproximadamente 142 mg de las micropartículas preparadas con un porcentaje de recubrimiento con película del 30%, cantidades que corresponden a una dosis de 80 mg en clorhidrato de oxicodona, se han triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto).
- 65 Perfiles de disolución de las partículas intactas y trituradas

5 Los perfiles de disolución *in vitro* de las micropartículas intactas, preparadas anteriormente, y de las mismas micropartículas trituradas, se miden por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N mantenidas a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitadas por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas intactas (✕) y trituradas (▲) se comparan en la figura 16.

Se constata que el 67% de las micropartículas han sido dañadas durante la trituración y no han conservado sus propiedades de liberación modificada.

#### 10 Ejemplo 8 (Fuera de la invención)

Preparación de micropartículas de clorhidrato de oxicodona de tamaño estrictamente superior a 600  $\mu\text{m}$

15 Fase 1: Preparación de los granulados

Se introducen 137,3 g de clorhidrato de oxicodona y 7,2 g de povidona (Plasdone® K29/32 de ISP) bajo agitación en un reactor que comprende 174,4 g de agua y 93,9 g de etanol. La solución se calienta a  $65^\circ\text{C}$ . Cuando se disuelven los cristales de clorhidrato de oxicodona y la povidona, la solución se pulveriza en su totalidad sobre 25,5 g de esferas de celulosa (Cephelore CP203 de Asahi Kasei) en un lecho de aire fluidizado MinGlatt 8008 en una configuración bottom spray.

Después de la pulverización, se recuperan 157,1 g de granulados.

25 Fase 2: Fase de revestimiento.

Se recubren 40,0 g de granulados obtenidos durante la fase 1 a temperatura ambiente, en un lecho de aire fluidizado GPCG1.1, con 14,67 g de un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (Eudragit® L100-55 de Evonik), 2,60 g de un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo (Eudragit® S100 de Evonik), 6,66 g de etilcelulosa (Ethocel® 20 premium de Dow) y 2,67 g de trietilcitrate (Citrofol AI de Jungbunzlauer) disueltos en una mezcla de 165,6 g de acetona, 110,4 g de isopropanol y 30,70 g de agua.

Al final de la pulverización, se recuperan las micropartículas recubiertas. El diámetro medio en volumen de las micropartículas recuperadas es de 666  $\mu\text{m}$ .

#### 35 Perfiles de disolución en condiciones de exposiciones secuenciales

El perfil de disolución *in vitro* de las micropartículas de clorhidrato de oxicodona, preparadas anteriormente, se mide por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N durante 2 horas y después, tras el ajuste del pH y de la salinidad del medio, a pH 7,5 y a 0,05M de fosfato de potasio, mantenidos a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitados por una pala que gira a 100 rpm.

El perfil de disolución obtenido se presenta en la Figura 17. Las micropartículas de clorhidrato de oxicodona de tamaño superior a 600  $\mu\text{m}$  muestran un perfil de liberación dependiente del tiempo y del pH del medio circundante.

#### 45 Trituración de las micropartículas

Aproximadamente 174 mg de micropartículas preparadas durante la fase 2 y que corresponden a una dosis de 80 mg en clorhidrato de oxicodona, se han triturado con la ayuda de un mortero de pírex de 250 ml y de una mano de mortero de pírex durante 50 vueltas (es decir aproximadamente 1 minuto).

#### 50 Perfiles de disolución de las partículas intactas y trituradas

Los perfiles de disolución *in vitro* de las micropartículas intactas, preparadas anteriormente en la fase 2, y de las mismas micropartículas trituradas, se miden por espectrometría UV en 900 ml de HCl a 0,1 N mantenidos a  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y agitados por una pala que gira a 100 rpm. Los perfiles de disolución obtenidos para las micropartículas intactas (✕) y trituradas (▲) se comparan en la figura 18.

A partir de los primeros tiempos de extracción del ensayo de disolución, es decir a partir de los 30 minutos en el medio ácido, las micropartículas trituradas han liberado el 100% de la dosis de clorhidrato de oxicodona contenida inicialmente en las micropartículas.

El conjunto de las micropartículas de tamaño superior a 600  $\mu\text{m}$  fue dañado durante la trituración. No han conservado sus propiedades de liberación controlada después de la trituración.

65



## REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica sólida oral de liberación modificada de al menos un principio activo, que contiene al menos unas micropartículas que contienen dicho activo, y al menos un agente viscosificante en forma aislada de dichas micropartículas de activo, caracterizada por que:
- 5
- dichas micropartículas de activo poseen un diámetro medio que va de 100 a 600  $\mu\text{m}$ , y están formadas de un núcleo que contiene al menos dicho principio activo y revestido de al menos una capa de cubierta,
- 10
- dicho núcleo está formado de una partícula de soporte recubierta de una capa que comprende al menos dicho activo,
  - dicha capa de revestimiento está formada de un material compuesto de al menos:
- 15
- del 25 al 70% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero A insoluble en agua,
  - del 30 al 75% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un polímero B insoluble en agua por debajo de pH 5 y soluble en agua por encima de pH 7, y
- 20
- del 0 al 25% en peso con respecto al peso total de dicho revestimiento de al menos un plastificante,
- estando dichos polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A comprendida entre 0,75 y 4, y
- 25
- representando dicha capa de revestimiento al menos el 35% en peso, con respecto al peso total de dicha micropartícula,
  - teniendo dichas micropartículas de principio activo un perfil *in vitro* de liberación caracterizado por:
- 30
- en un medio acuoso ácido de pH inferior a 4, un tiempo de latencia inferior a 12 horas, en particular entre 0,5 y 8 horas, incluso entre 1 y 5 horas, seguido por una liberación prolongada del principio activo,
  - después de un aumento del pH a un pH superior a 7, una aceleración de la liberación del principio activo.
- 35
2. Forma sólida según la reivindicación 1, en la que la capa de revestimiento de dichas micropartículas de activo comprende menos del 30% en peso de talco, con respecto al peso total de dicha capa de revestimiento, preferentemente menos del 20% en peso, en particular menos del 10% en peso, en particular menos del 5% en peso, incluso está libre de talco.
- 40
3. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de las micropartículas está compuesto de una única capa formada de dicho material.
4. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento, dispuesto en la superficie de las micropartículas, está presente a un porcentaje de revestimiento que va del 35 al 60% en peso, en particular del 40 al 55% en peso, más particularmente del 45 al 55% en peso con respecto al peso total de dichas micropartículas.
- 45
5. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero A se selecciona entre la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros de amonio (met)acrilato, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y sus mezclas.
- 50
6. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de las micropartículas contiene del 30 al 65% en peso, en particular del 35 al 60% en peso, en particular del 35 al 55% en peso, en particular del 35 al 50% en peso de polímero(s) A con respecto a su peso total.
- 55
7. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero B se selecciona entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, el acetato ftalato de celulosa, el acetato succinato de celulosa, el acetato trimelilato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la goma shellac, el acetato ftalato de polivinilo, y sus mezclas.
- 60
8. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero B se selecciona entre el o los copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el o los copolímeros de ácido metacrílico y de acrilato de etilo, y sus mezclas.
- 65

9. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de las micropartículas contiene del 30 al 70% en peso, en particular del 35 al 65% en peso, particularmente del 35% al 60% en peso de polímero(s) B con respecto a su peso total.
- 5 10. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de las micropartículas está formado de al menos una mezcla que comprende, a título de polímero A, al menos la etilcelulosa o el acetato butirato de celulosa o el copolímero de amonio (met)acrilato o una de sus mezclas, con, a título de polímero B, al menos un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo o un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o una de sus mezclas.
- 10 11. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento comprende los polímeros A y B en una relación ponderal polímero(s) B/polímero(s) A comprendida entre 0,75 y 2, y más particularmente entre 0,75 y 1,5.
- 15 12. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha partícula de soporte posee un diámetro medio inferior o igual a 300  $\mu\text{m}$ , preferentemente comprendido entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ , más particularmente entre 70 y 150  $\mu\text{m}$ .
- 20 13. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas micropartículas revestidas poseen un diámetro medio que va de 150 a 350  $\mu\text{m}$ , más particularmente de 200 a 300  $\mu\text{m}$ , en particular de 250 a 300  $\mu\text{m}$ .
- 25 14. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el agente viscosificante se selecciona entre:
- 30 - los poliácidos acrílicos, en particular los carbómeros,
- los polialquilenglicoles, por ejemplo los polietilenglicoles,
- 35 - los polióxidos de alquileo, por ejemplo los polióxidos de etileno o polioxietilenos,
- las polivinilpirrolidonas,
- las gelatinas,
- 40 - los polisacáridos, seleccionados preferentemente entre el alginato de sodio, las pectinas, la goma guar, las xantanas, los caragenanos, los gelanos, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y la carboximetilcelulosa,
- 45 - y sus mezclas,
- en particular, el agente viscosificante es un polioxietileno, que posee en particular un alto peso molecular, y más particularmente que tiene un peso molecular medio que va de 1 millón g/mol a aproximadamente 8 millones g/mol.
- 50 15. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el activo se selecciona entre las anfetaminas, los analgésicos, los anorexígenos, los antidepresivos, los antiepilépticos, los antiparkinsonianos, los ansiolíticos, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los hipnóticos, los narcóticos, en particular los opioides, los neurolépticos, los psicoestimulantes y los psicótrpos, en particular es un narcótico, más particularmente seleccionado entre la oxicodona, la oximorfona, la hidromorfona, la hidrocodona, el tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 16. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se presenta en forma de un comprimido o de una cápsula dura.
- 60 17. Forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende al menos un agente secuestrante en forma de micropartículas distintas de las micropartículas de activo, siendo dicho agente secuestrante más particularmente seleccionado entre:
- 65 - el sodio dodecol sulfato o el docusato de sodio;
- las sales de amonios cuaternarios, en particular el bromuro de trimetil tetradecil amonio o el cloruro de benzetonio;
- las resinas fuertemente ácidas intercambiadoras de cationes, cuando el activo en solución es catiónico, o las resinas fuertemente básicas intercambiadoras de aniones cuando el activo en solución es aniónico, según la polaridad del activo, y sus mezclas,

y en particular, cuando el activo en solución está en forma catiónica, entre:

- las resinas intercambiadoras de cationes, fuertemente ácidas, tales como los copolímeros de estireno y de divinilbenceno sulfónicos, y

5 - las resinas intercambiadoras de cationes, débilmente ácidas, tales como los copolímeros reticulados de ácido metacrílico y de divinilbenceno o sus sales.

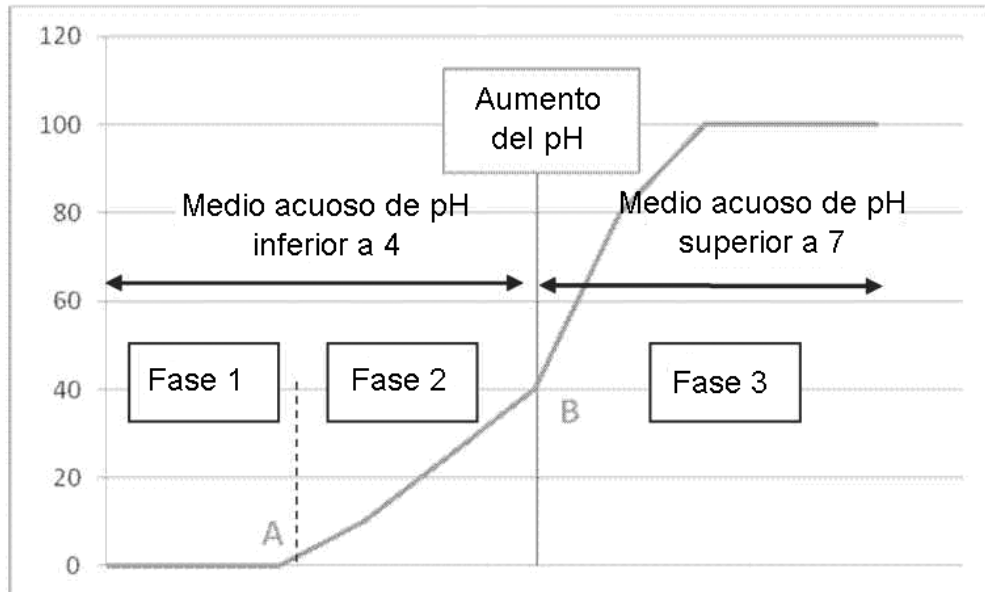


Figura 1

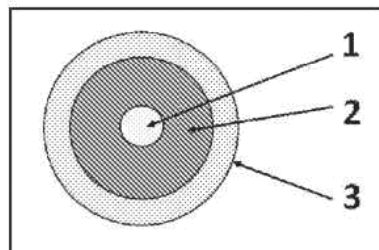


Figura 2

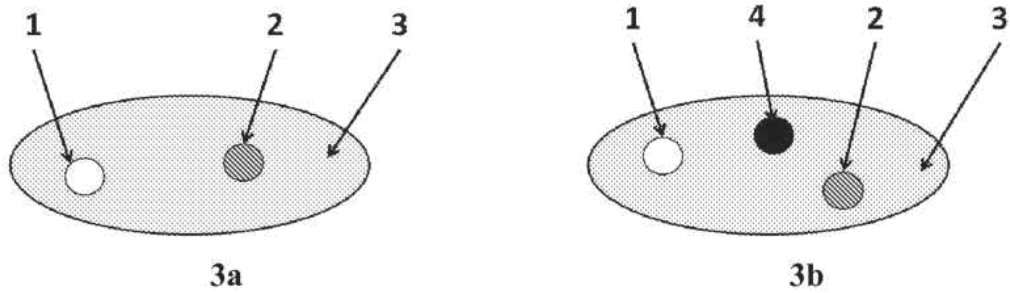


Figura 3

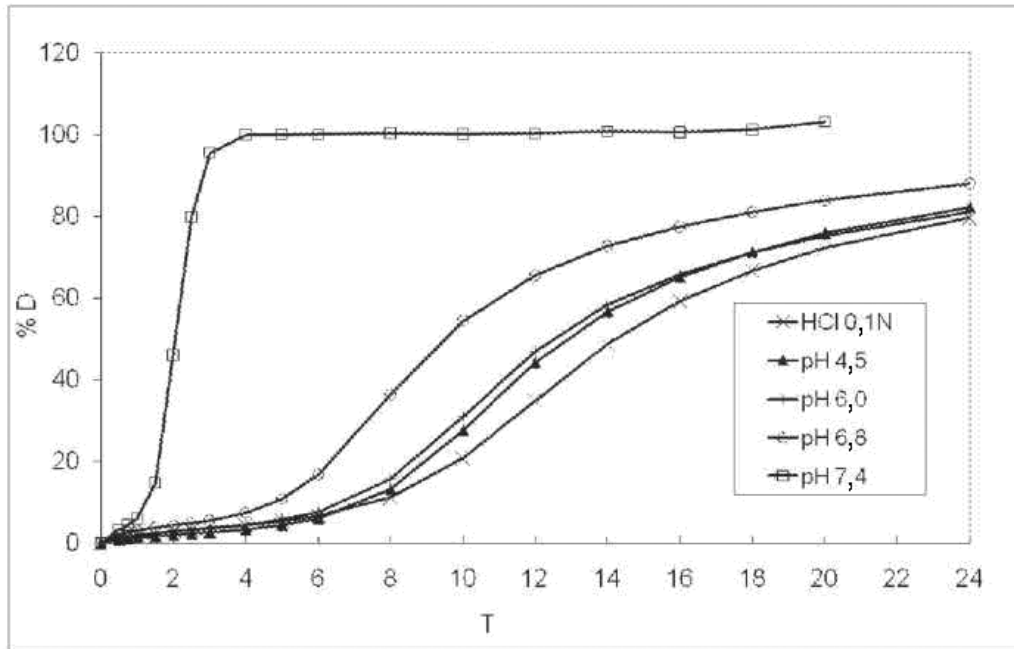
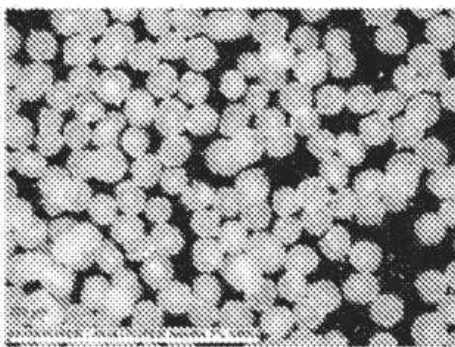
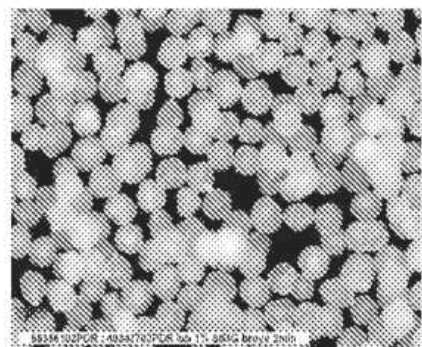


Figura 4



5a



5b

Figura 5

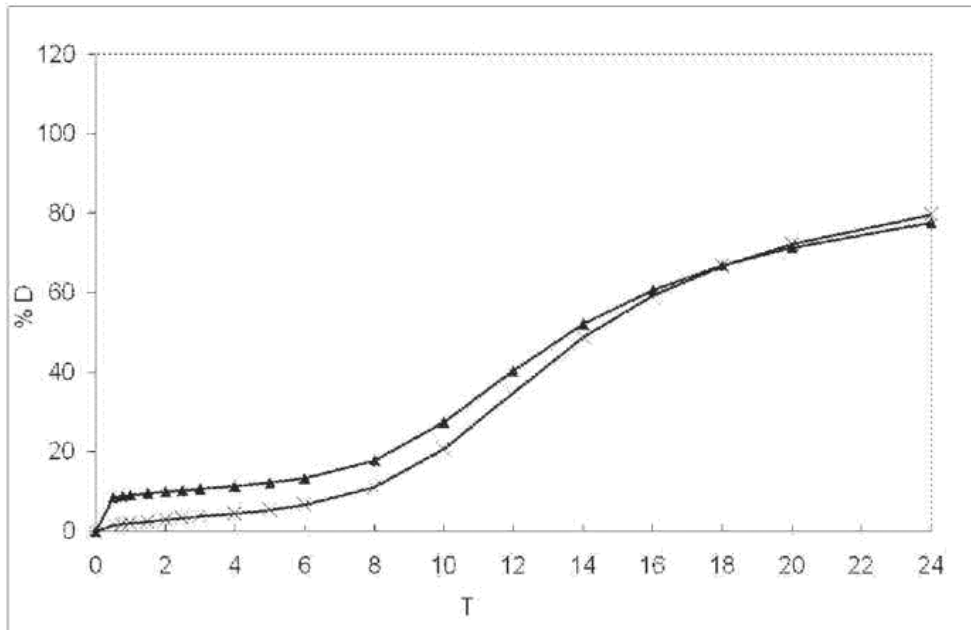


Figura 6

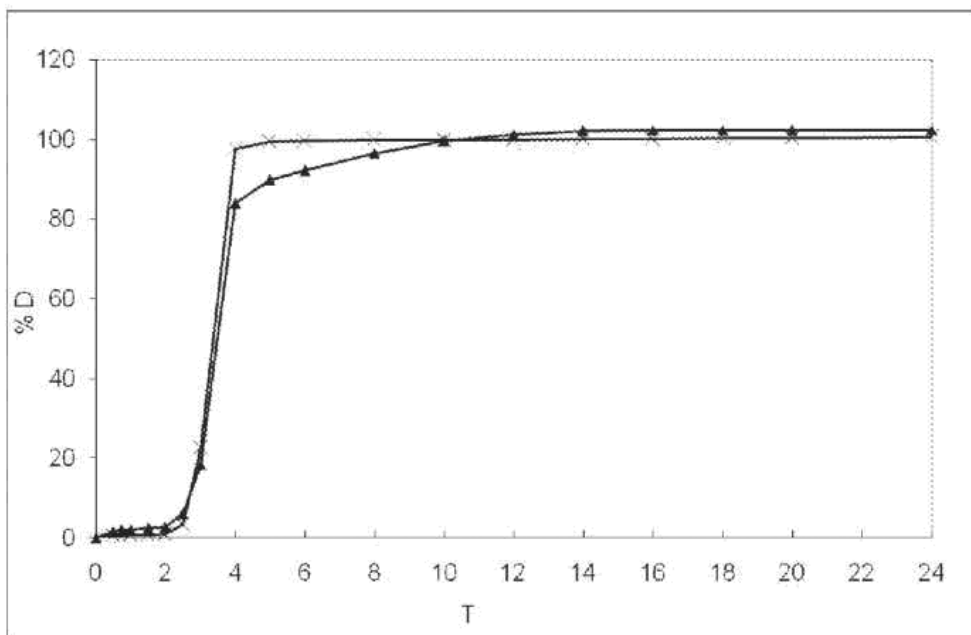


Figura 7

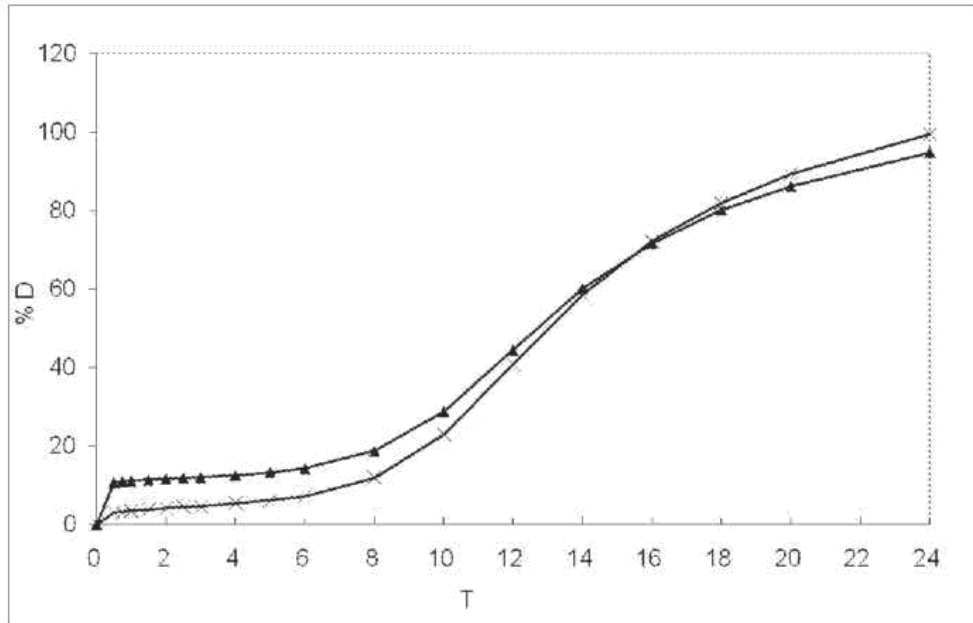


Figura 8

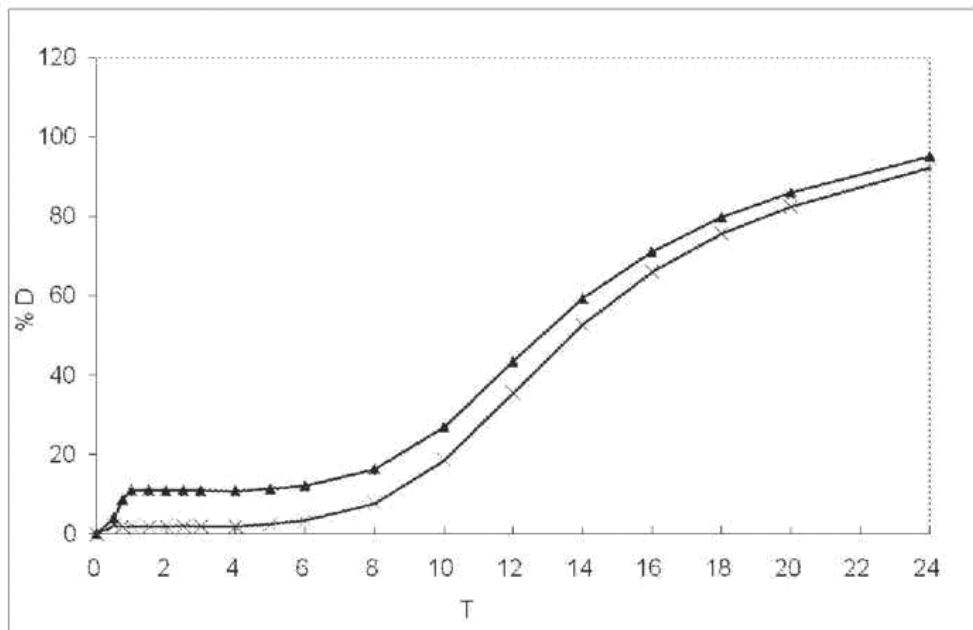


Figura 9

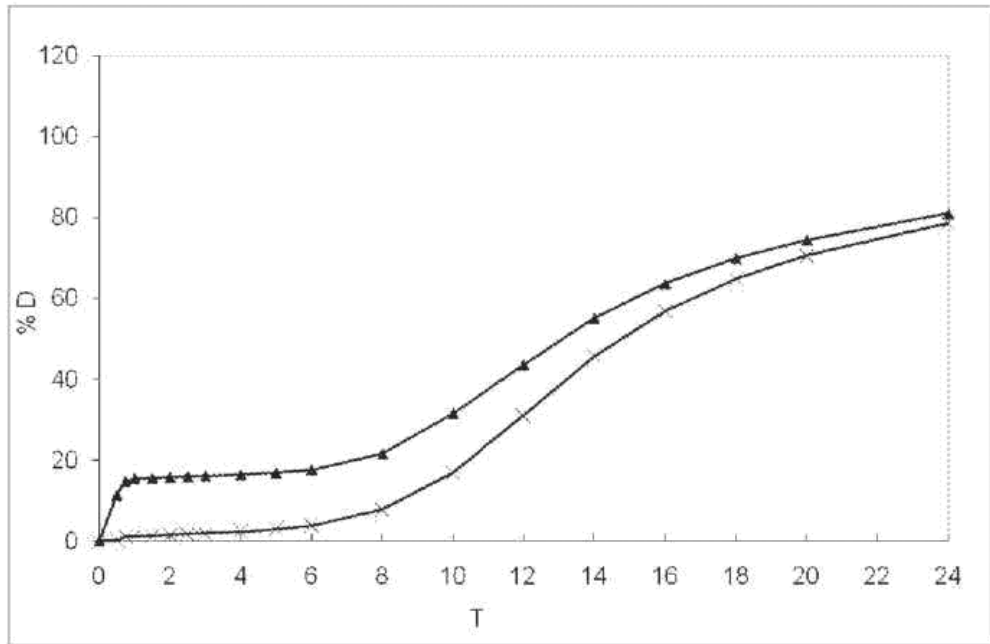


Figura 10

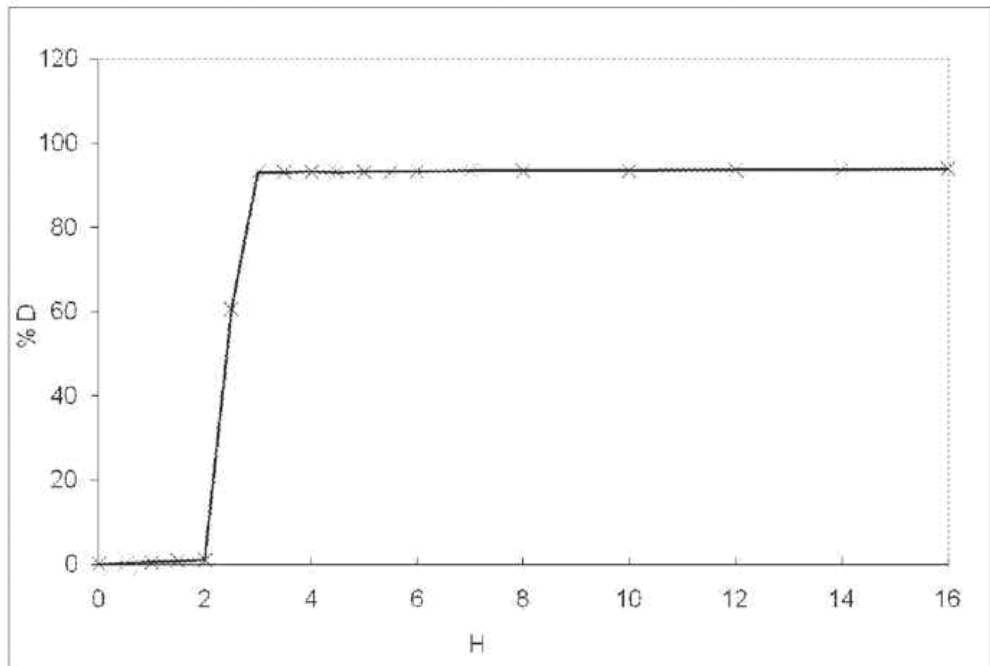


Figura 11



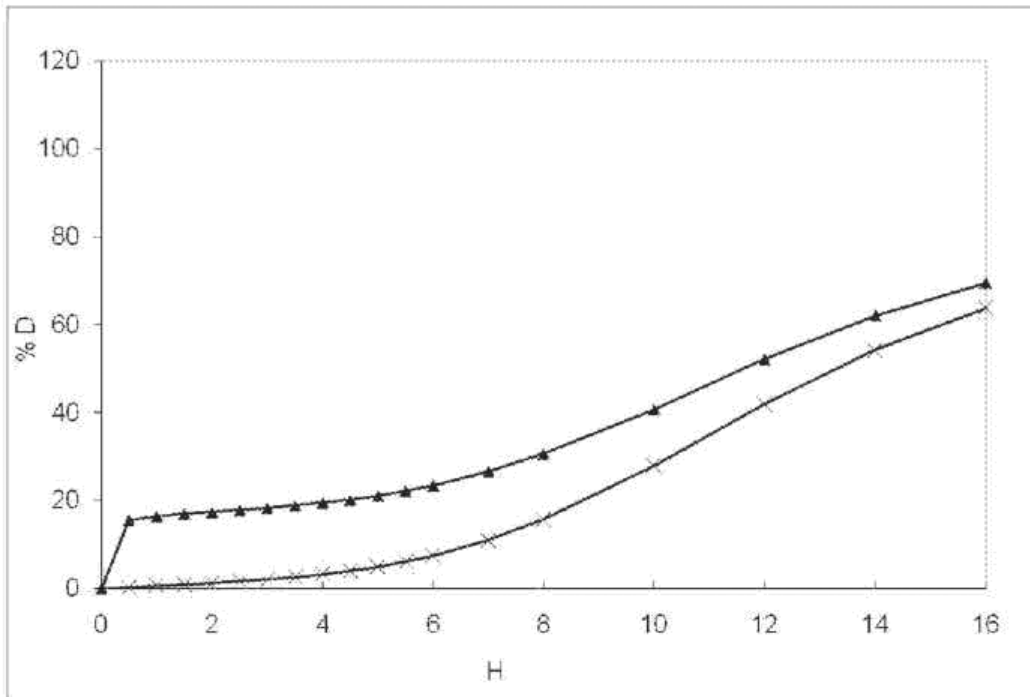


Figura 12

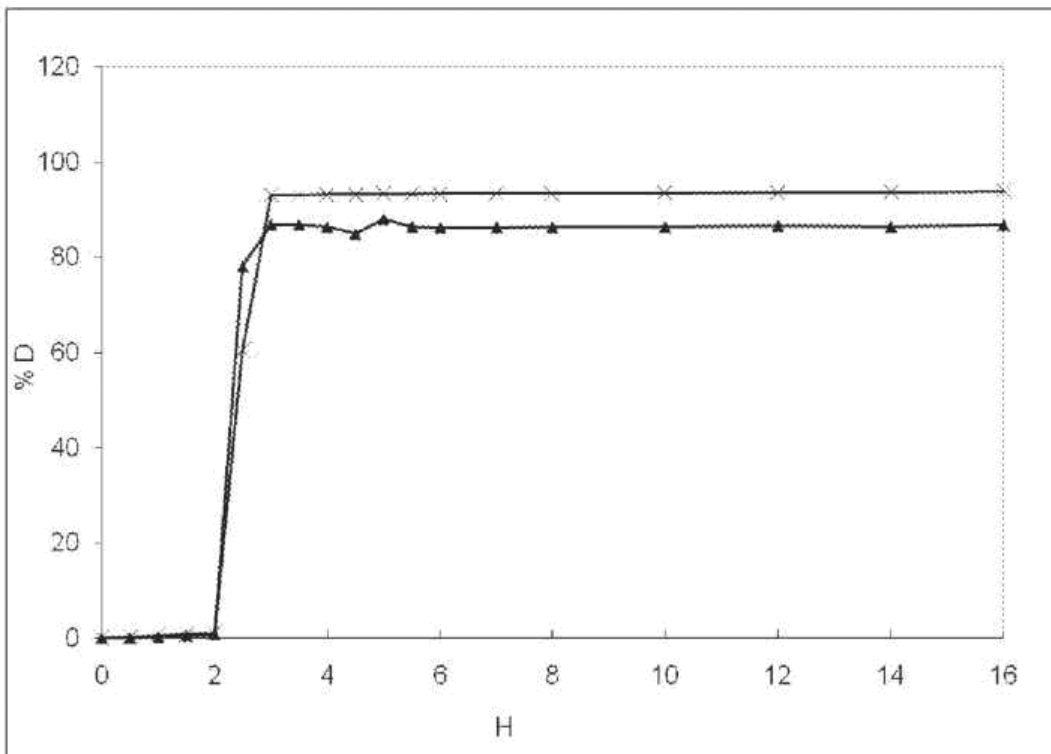


Figura 13

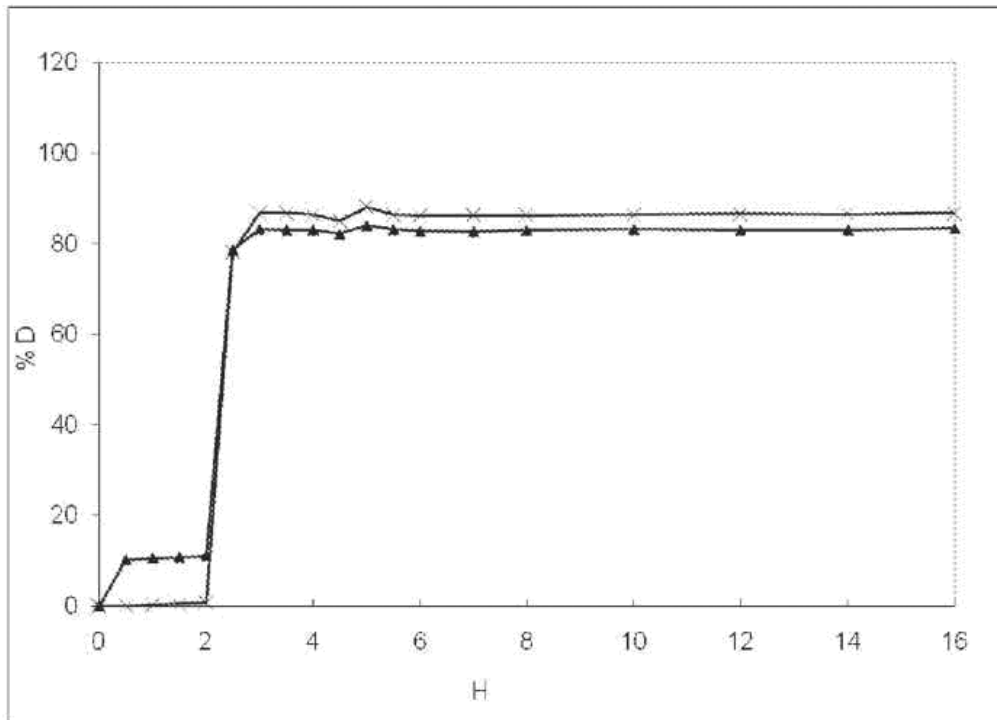


Figura 14

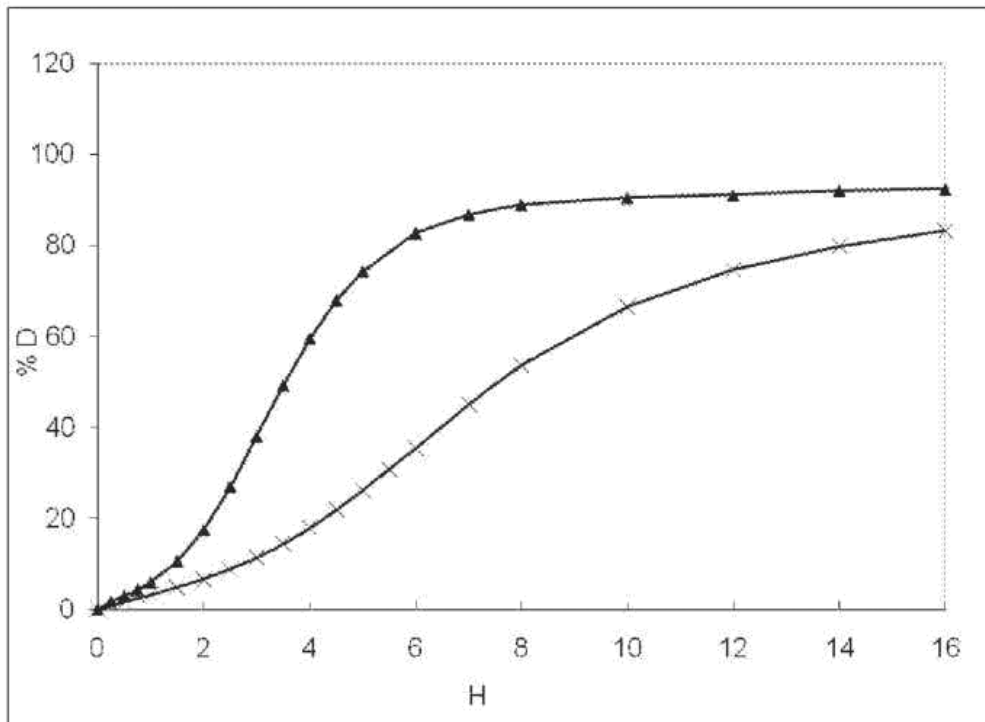


Figura 15

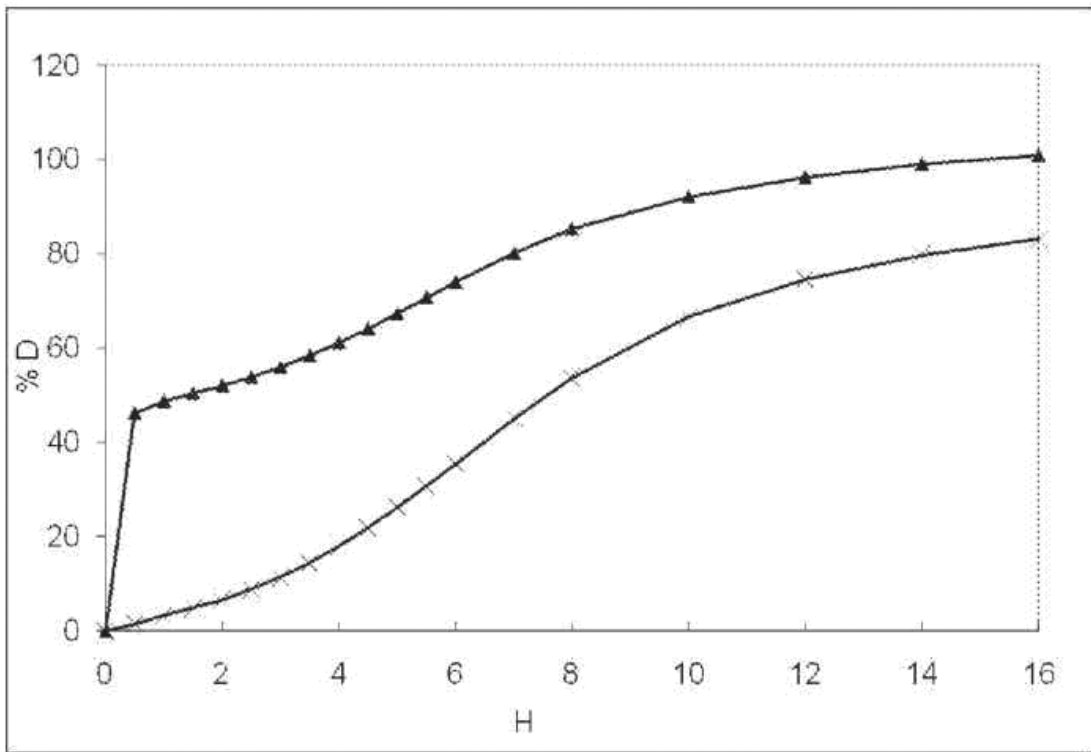


Figura 16

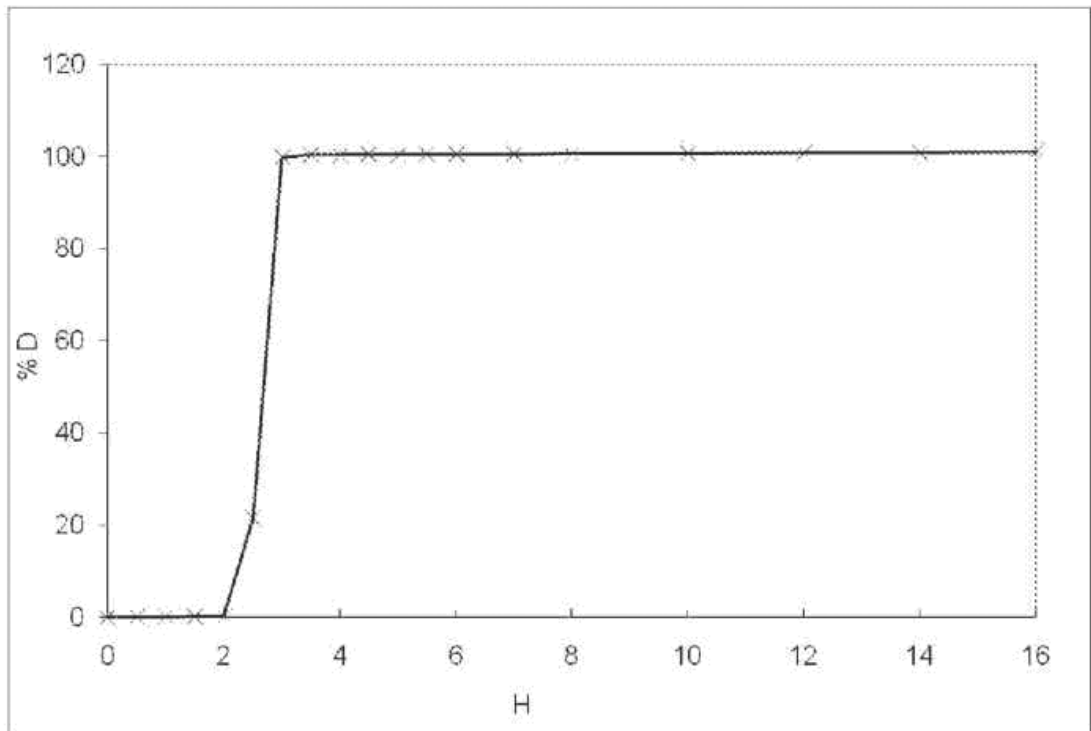


Figura 17

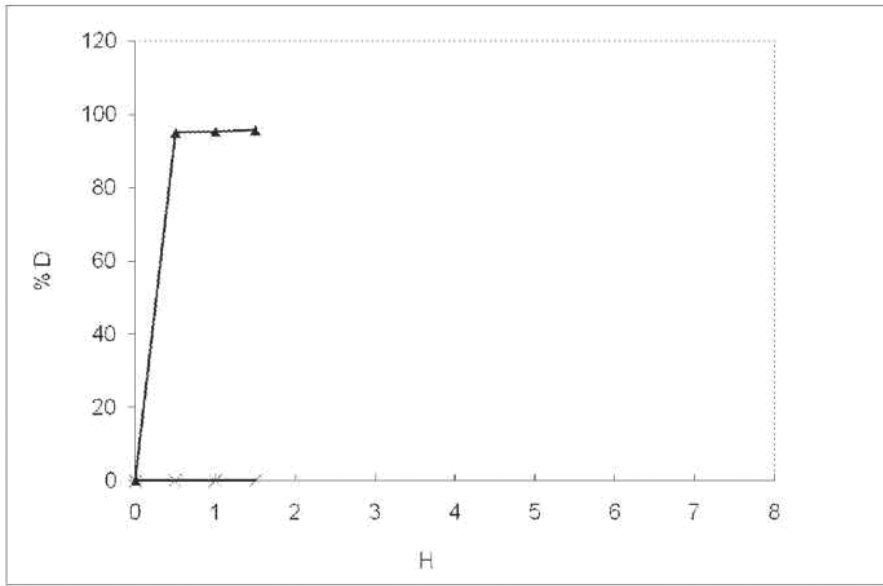


Figura 18