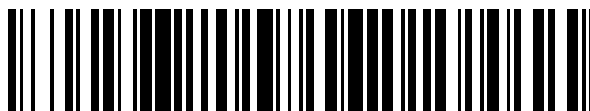


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 439**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09786269 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2344136**

54 Título: **Formas farmacéuticas de dosificación que comprenden poli (E-caprolactona)**

30 Prioridad:

**18.09.2008 US 98089 P**  
**07.07.2009 US 223497 P**

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

**14.10.2016**

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (100.0%)**  
**One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard**  
**Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**MACHONIS, MERIDITH, LEE**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 586 439 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**

Formas farmacéuticas de dosificación que comprenden poli ( $\epsilon$ -caprolactona)

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de dosificación, por ejemplo formas farmacéuticas de dosificación que comprenden poli( $\epsilon$ -caprolactona), y a procesos de fabricación, usos, y métodos de tratamiento de éstas.

**Antecedentes de la invención**

10 Las formas de dosificación oral de liberación prolongada permiten una liberación específica de agente activo durante un periodo de tiempo prolongado. Los intervalos de dosificación más largos, por ejemplo, dosificación dos veces o una vez al día, pueden proporcionar menos efectos secundarios y un mejor cumplimiento global por el paciente.

15 Los productos farmacéuticos y, en particular, las formas de dosificación de liberación prolongada que comprenden habitualmente una mayor cantidad de agente activo en una única dosis son objeto de manera creciente de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra parenteralmente comparado con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden alterarse para proporcionar el agonista opioide contenido en ellas para uso ilícito. Las formulaciones de agonista opioide de liberación controlada se muelen o triturar algunas veces, y/o se someten a extracción con disolventes (por ejemplo, etanol) por los drogadictos para proporcionar el opioide contenido en ellas para liberación inmediata después de administración oral o parenteral.

20 Las formas de dosificación de agonista opioide de liberación prolongada que pueden liberar una parte del opioide después de exposición a etanol, también pueden resultar en que un paciente reciba la dosis más rápidamente de lo pretendido si un paciente usa simultáneamente alcohol con la forma de dosificación.

Continúa existiendo una necesidad en la técnica de formas farmacéuticas de dosificación oral de liberación prolongada. En particular, continúa existiendo una necesidad de dichas formas de dosificación que resistan el uso ilícito y que sean seguras cuando se usan simultáneamente con alcohol.

25 Pitt et al. describen en US 4.148.871 la administración subdérmica sostenida de fármacos usando poli( $\epsilon$ -caprolactona) y sus copolímeros, mientras Hunter et al. describen en US 2005/0096388 composiciones y métodos para tratar o prevenir enfermedades de los pasajes corporales.

30 Además, la preparación y caracterización de microesferas que contienen los agentes anti-inflamatorios, indometacina, ibuprofeno, y quetofeno se describen por Bodmeier et al. en J. Controlled Release, 10(2), 1989, 167-175.

**Objetos y resumen de la invención**

35 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide.

Es un objeto adicional de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada, que incluye un analgésico opioide que es resistente a molienda y trituración.

40 Es un objeto adicional de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada, que incluye un analgésico opioide que es resistente a molienda, resistente a trituración y resistente a extracción con alcohol.

45 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en la que al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número de al menos 10.000.

50 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en la que la poli( $\epsilon$ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 50% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

- 5 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli(ε-caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en la que los multi particulados tiene un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm.
- 10 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli(ε-caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, y que comprende además al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular.
- 15 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada como se ha descrito en los párrafos anteriores, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en particular seleccionado del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.
- 20 Según determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli(ε-caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en la que la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se miden por el Método de la Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre 12,5% y 55% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre 25% y 65% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre 45% y 85% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas y entre 55% y 95% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas. Estas formas de dosificación comprenden en particular hidrocloruro de oxicodona, hidrocloruro de hidromorfona, sulfato de morfina o hidrocloruro de oximorfona en el agente activo.
- 25 Según otras determinadas realizaciones, la invención engloba una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multiparticulada formada por fusión, que comprende al menos una poli(ε-caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide, en la que la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se miden por el Método de la Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre 10% y 30% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, 40% y 75% (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas y no menos de 80% (en peso) de agente activo liberado después de 22 horas.
- 30 De manera ejemplar, un método de tratamiento puede consistir en administrar una forma de dosificación que comprende un analgésico opioide como se describe en la presente memoria para el tratamiento del dolor a un paciente que lo necesita.
- 35 La invención engloba además el uso de una forma de dosificación que comprende un analgésico opioide como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento del dolor.
- La invención engloba además el uso de poli(ε-caprolactona) como material formador de la matriz en la fabricación de una forma de dosificación sólida de liberación prolongada que comprende un agente activo seleccionado de opioides para conferir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la molienda.
- 40 La invención engloba además un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada.
- La invención engloba además una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada que se puede obtener por un proceso como se describe en la presente memoria.
- El término "forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a una forma de dosificación oral.
- 45 El término "liberación prolongada" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a productos que se formulan para hacer que el fármaco esté disponible durante un periodo prolongado después de la ingestión permitiendo de esta manera una reducción en la frecuencia de dosificación comparado con un fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una disolución o una forma de dosificación de liberación inmediata).
- 50 El término "liberación inmediata" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a productos que se formulan para permitir que el fármaco se disuelva en los contenidos gastrointestinales sin retraso o prolongación sustancial de la disolución o absorción del fármaco.
- El término "forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada" para el propósito de la presente invención se refiere a la forma de administración que comprende una dosis unitaria del agente activo en forma de liberación prolongada tal como una "formulación de matriz de liberación prolongada" y opcionalmente otros
- 55

adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica, tales como un recubrimiento protector o una cápsula y semejantes, y opcionalmente cualesquiera otras características o componentes que se usan en la forma de dosificación. A no ser que se indique específicamente, el término "forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada" se refiere a dicha forma de dosificación en forma intacta, es decir, antes de cualquier alteración. La forma farmacéutica de dosificación de liberación prolongada puede ser, por ejemplo, un comprimido que comprende la formulación de matriz de liberación prolongada o una cápsula que comprende la formulación de matriz de liberación prolongada en la forma de multi particulados. La "forma farmacéutica de dosificación de liberación prolongada" puede comprender una parte de agente activo en forma de liberación prolongada y otra parte de agente activo en forma de liberación inmediata, por ejemplo, como una capa de liberación inmediata de agente activo que rodea la forma de dosificación o un componente de liberación inmediata incluido en la forma de dosificación.

El término "formulación de matriz de liberación prolongada" se define para los propósitos de la presente invención como una forma sólida con forma de una composición que comprende al menos un agente activo y al menos una característica de liberación prolongada tal como un material de matriz de liberación prolongada tal como, por ejemplo, poli( $\epsilon$ -caprolactona). La composición puede comprender opcionalmente más de estos dos compuestos concretamente agentes activos adicionales y retardantes y/o otros materiales adicionales, incluyendo pero no limitado a óxidos de polietileno de alto peso molecular y otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica.

El término "poli( $\epsilon$ -caprolactona)" puede abreviarse para el propósito de la invención por PCL. El peso molecular de "poli( $\epsilon$ -caprolactona)" para el propósito de la presente invención se refiere a un peso molecular promedio en número. La poli( $\epsilon$ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 10.000 cuando la viscosidad es 400-1.000 MPA a 25 grados Celsius. La poli( $\epsilon$ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 37.000 cuando el índice de fluidez es 40 g/10 minutos a 160 grados Celsius y 2,16 kg. La poli( $\epsilon$ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 42.500 cuando el índice de fluidez es 1,8 G/10 minutos a 80°C y 44 psi. La poli( $\epsilon$ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 80.000 cuando el índice de fluidez es 1,0 G/10 minutos a 80 grados Celsius y 44 psi.

El término "óxido de polietileno" puede abreviarse para el propósito de la invención por PEO. Preferiblemente, tiene un peso molecular de al menos 25.000, medido como es convencional en la técnica, y más preferiblemente que tiene un peso molecular de al menos 100.000. Las composiciones con menor peso molecular se refieren habitualmente como polietileno glicoles. WO2008/023261, describe formas farmacéuticas de dosificación preparadas con PEO.

El término "óxido de polietileno de alto peso molecular" se define para los propósitos de la presente invención como que tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000. Para el propósito de esta invención, el peso molecular aproximado se basa en medidas reológicas. El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando una disolución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 1, a 10 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 400 a 800 mPa s (cP). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando una disolución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 3, a 10 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 2.000 a 4.000 mPa s (cPa). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando una disolución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 1.650 a 5.500 mPa s (cP). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando una disolución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 5.500 a 7.500 mPa s (cP). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando una disolución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 7.500 a 10.000 mPa s (cP). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando una disolución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 10.000 a 15.000 mPa s (cP). Respecto a los óxidos de polietileno de menor peso molecular; El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando una disolución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVT, huso No. 1, a 50 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 30 a 50 mPa s (cP) y el óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando una disolución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, huso No. 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 8.800 a 17.600 mPa s (cP).

El término "óxido de polietileno de bajo peso molecular" se define para los propósitos de la presente invención como que tiene, sobre la base de las medidas reológicas indicadas anteriormente, un peso molecular aproximado de menos de 1.000.000.

El término "formado por fusión" se define para el propósito de la invención para hacer referencia a un proceso en el que se forma y moldea una masa al menos parcialmente fundida. Incluye sin estar limitado a formado por extrusión, formado por moldeo y formado por moldeo por inyección.

5 El término "extrusión" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a un proceso en el que se mezcla material y se funde al menos parcialmente después se fuerza a través de un troquel en condiciones controladas.

El término "moldeo" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a un proceso en el que se vierte material fundido en un molde de una forma deseada o en una superficie.

10 El término "moldeo por inyección" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a un proceso en el que se inyecta material fundido bajo presión en un molde.

15 El término "compresión directa" se define para los propósitos de la presente invención para hacer referencia a un proceso de formación de comprimidos en el que el comprimido o cualquier otra forma de dosificación comprimida se prepara por un proceso que comprende las etapas de mezclar en seco los compuestos y comprimir la mezcla seca para formar la forma de dosificación, por ejemplo, usando una mezcla de difusión y/o proceso de mezclado por convección (por ejemplo, Guidance for Industry, SUPAC-IP/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

20 Para el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la molienda" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin molienda.

25 Para el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la trituración" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona después de trituración una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin trituración.

30 Para el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la extracción con alcohol" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin etanol.

35 Para el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la molienda y extracción con alcohol" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin etanol y sin molienda.

40 Para el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la trituración y extracción con alcohol" cuando la forma de dosificación respectiva proporciona después de trituración una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin etanol y sin trituración.

50 El término "molienda" se refiere al procedimiento siguiente

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Máquina de molienda: IKA A11 molino de impacto básico

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: acero inoxidable

Batidor: acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

5 Velocidad del motor, en vacío: 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

10 Potencia de salida del motor: 100 W

Sólo para propósitos de demostración e irrelevante para la definición de la resistencia a la molienda, la molienda también puede realizarse en un molinillo de café. Como demostración, la Figura 14-3 muestra los multi particulados de la presente invención y un comprimido de comparación después de molienda en un molinillo de café.

El término "trituration" se refiere al procedimiento siguiente:

15 Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituration: 20 rotaciones

20 El término "fluido gástrico simulado" (SGF) se refiere a fluido gástrico simulado sin enzimas y bien sin lauril sulfato de sodio (SLS), con lauril sulfato de sodio al 0,5% o lauril sulfato de sodio al 0,1%. El término "fluido gástrico simulado con etanol al 40%" se refiere a SGF con etanol al 40% y sin enzimas y sin lauril sulfato de sodio.

Para el propósito de la presente invención, el término "agente activo" se define como una sustancia farmacéuticamente activa que incluye analgésicos opioides.

25 Para los propósitos de la presente invención, el término "analgésico opioide" incluye compuestos únicos y combinaciones de compuestos seleccionados del grupo de opioides y que proporcionan un efecto analgésico tal como un único agonista opioide o una combinación de agonistas opioides, un único agonista-antagonista opioide mixto o una combinación de agonistas-antagonistas opioides mixtos, o un único agonista opioide parcial o una combinación de agonistas opioides parciales y combinaciones de agonistas opioides, agonistas-antagonistas opioides mixtos y agonistas opioides parciales con uno o más antagonistas opioides, estereoisómeros, éter o éster, sales, hidratos y solvatos de éstos, composiciones de cualquiera de los anteriores, y semejantes.

30 La presente invención descrita en la presente memoria se pretende que englobe específicamente el uso del analgésico opioide en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de éste.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y semejantes; sales de ácido orgánico tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y semejantes; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y semejantes; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y semejantes, y sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y semejantes; metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y semejantes; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y semejantes.

40 Los opioides usados según la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención también se pretende que englobe el uso de todas estas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de éstas. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende que incluyan tanto los isómeros geométricos E como Z. Se pretende que todos  
45 los tautómeros también estén englobados por la presente invención.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que sólo se diferencian en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se puede superponer a su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa en la que el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

5 El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, profectacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y semejantes.

Los antagonistas opioides útiles en combinación con agonistas opioides como se ha descrito anteriormente son, por ejemplo, naloxona, naltrexona y nalmefeno o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y semejantes.

En determinadas realizaciones se usa, por ejemplo, una combinación de oxycodona HCl y naloxona HCl en una proporción de aproximadamente 2:1. Los ejemplos para proporciones de oxycodona HCl:naloxona HCl son 5:2,5, 10:5, 20:10, 30:15, 40:20, 60:30, 80:40, 100:50 y 120:60.

En determinadas realizaciones, el analgésico opioide se selecciona de codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y semejantes.

En determinadas realizaciones, el analgésico opioide es oxycodona, hidromorfona u oximorfona o una sal de éstos tal como por ejemplo el hidrocloruro. La forma de dosificación comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oxycodona, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocloruro de hidromorfona o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oximorfona. Si se usan otras sales, derivados o formas, pueden usarse cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloruro de oxycodona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloruro de oximorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg, 12 mg, 15 mg, 16 mg, 24 mg, 25 mg, 32 mg, 48 mg, 50 mg, 64 mg ó 75 mg de hidrocloruro de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o la base libre.

WO 2005/097801 A1, US 7.129.248 B2 y US 2006/0173029 A1, describen un proceso para preparar hidrocloruro de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, preferiblemente de menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm, más preferiblemente de menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,5 ppm o menos de aproximadamente 0,25 ppm.

El término "ppm" tal y como se usa en la presente memoria, significa "partes por millón". Respecto a 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede determinarse por cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente por análisis de HPLC usando detección UV.

En determinadas realizaciones de la presente invención, en las que el agente activo es hidrocloruro de oxycodona, se usa hidrocloruro de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, preferiblemente de menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm, más preferiblemente de menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,5 ppm o menos de aproximadamente 0,25 ppm.

En determinadas otras realizaciones, pueden usarse otros agentes terapéuticamente activos según la presente invención en combinación con opioides. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, indometacina, ibuprofeno, sulindac, inhibidores de Cox-2) y acetaminofeno, anti-eméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), anti-epilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes anti-tusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, anti-espasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), anti-hipotensores (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensores (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroides, hipnóticos, psicotropos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, la invención está dirigida a inhibidores de Cox-2 como agentes activos, en combinación con analgésicos opioides, por ejemplo, inhibidores de Cox-2 tales como meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido), como se describe en U.S. No. de Serie 10/056.347 y 11/825.938, nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), como se describe en U.S. No. de Serie 10/056.348, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida), como se describe en U.S. No. de Serie 11/698.394, nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida), como se describe en U.S. No. de Serie 10/057.630, y N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metanosulfonamida (T-614), como se describe en U.S. No. de Serie 10/057.632.

La presente invención también está dirigida a las formas de dosificación que utilizan agentes activos tales como, por ejemplo, benzodiazepinas, barbituratos o estimulantes tales como anfetaminas. Éstas pueden combinarse con los antagonistas respectivos.

El término "benzodiazepinas" se refiere a benzodiazepinas y fármacos que son derivados de benzodiazepina que son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no están limitadas a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, quetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato así como sales, hidratos, y solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de éstos. Los antagonistas de benzodiazepina que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, flumazenil así como sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Barbituratos se refiere a fármacos sedantes-hipnóticos derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina). Los barbituratos incluyen, pero no están limitados a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y así como mezclas de sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos. Los antagonistas de barbituratos que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, anfetaminas así como sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Estimulantes se refiere a fármacos que estimulan el sistema nervioso central. Los estimulantes incluyen, pero no están limitados a, estimulantes tales como anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato así como sales, hidratos, y solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de éstos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, así como sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente memoria.

### Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 a 14-1 representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 1 a 14 respectivos como se describe más adelante.

La Fig. 14-2 representa los multiparticulados intactos (a), molidos (b) y triturados (c) del Ejemplo 14.

La Fig. 14-3 representa los multiparticulados del Ejemplo 14 después de molienda en un molinillo de café (a) y un comprimido de comparación después de molienda en un molinillo de café (b).

### Descripción detallada

Según determinadas realizaciones, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multi particulada formada por fusión, que comprende al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona), y al menos un agente activo, en la que el agente activo es un analgésico opioide.



Los inventores han encontrado que la poli( $\epsilon$ -caprolactona) es un material polimérico adecuado para formar una formulación de matriz de liberación prolongada que puede proporcionar una amplia variedad de perfiles de liberación cuando se usa en la forma de multi particulados formados por fusión. El formado por fusión según la invención puede conseguirse por varios métodos, incluyendo extrusión, moldeo y moldeo por inyección. Los multi particulados

5

tiene preferiblemente un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm. Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, también se ha encontrado que la poli( $\epsilon$ -caprolactona), debido a sus características poliméricas específicas, confiere una resistencia a la molienda y/o trituración a la formulación de liberación prolongada ya que las multi partículas que comprenden la poli( $\epsilon$ -caprolactona) no forman durante la molienda y/o trituración partículas individuales más pequeñas sino que en el caso de la molienda tienden a fusionarse/fundirse conjuntamente formando una masa grumosa y en el caso de la trituración podrían deformarse. Esto se muestra en las Figuras 14-2 y 14-3. Se cree que la liberación del agente activo, por lo tanto, no cambia sustancialmente después de la molienda o trituración. En algunos casos, la liberación incluso se ralentiza. De esta manera, la forma de dosificación de liberación prolongada que comprende dichos multi particulados se convierte en menos atractiva para el abuso.

10

Según determinadas realizaciones de la invención, se usa al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 6.000. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 10.000. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 20.000. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 25.000. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 37.000. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 42.500. Según determinadas realizaciones de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos aproximadamente 80.000. Según determinadas realizaciones adicionales de la invención, la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de entre aproximadamente 6.000 a aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 20.000 y aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 25.000 y aproximadamente 80.000 o entre aproximadamente 37.000 y aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 42.500 y aproximadamente 80.000.

20

25

30

Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende al menos dos poli( $\epsilon$ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de entre aproximadamente 6.000 y aproximadamente 25.000 y entre aproximadamente 37.000 y aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 25.000 y entre aproximadamente 37.000 y aproximadamente 80.000, o entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 25.000 y entre aproximadamente 42.500 y aproximadamente 80.000.

35

Según determinadas realizaciones de la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada el contenido total de poli( $\epsilon$ -caprolactona) es al menos aproximadamente 50% en peso, o al menos aproximadamente 60% en peso, o al menos aproximadamente 70% en peso, o al menos aproximadamente 80% en peso, o al menos aproximadamente 90% en peso, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 90% en peso, o entre aproximadamente 60 y aproximadamente 90% en peso, o entre aproximadamente 70 y aproximadamente 90% en peso, o entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

40

Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de entre aproximadamente 37.000 y aproximadamente 80.000 que está presente en una cantidad de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 90% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

45

Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un polietilén glicol, que puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 o aproximadamente 1 y aproximadamente 15% en peso.

50

Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular con un peso molecular aproximado de entre aproximadamente 1.000.000 y aproximadamente 10.000.000, sobre la base de medidas reológicas. Es el descubrimiento de los inventores que la combinación de poli( $\epsilon$ -caprolactona) y óxido de polietileno de alto peso molecular proporciona una resistencia a la molienda y/o trituración en combinación con una resistencia a la extracción con alcohol volviendo de esta manera la forma de dosificación menos atractiva para uso ilícito y volviendo la forma de dosificación más segura cuando se usa en combinación con alcohol. El óxido de polietileno de alto peso molecular puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 35% en peso.

55

Según determinadas de dichas realizaciones de la invención, el óxido de polietileno de alto peso molecular usado se ha tamizado a través de un tamiz con un tamaño de 15/100 del diámetro promedio de la formulación de liberación prolongada multi particulada formada por fusión resultante. Según determinadas realizaciones, el óxido de polietileno de alto peso molecular usado se ha tamizado con un tamiz con una malla de 0,149 milímetros.

- 5 Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un poloxámero. Las formulaciones de matriz de liberación prolongada pueden comprender además cualesquiera otros ingredientes/excipientes como es convencional en la técnica.

Según determinadas realizaciones de la invención, el agente activo es un analgésico opioide, en particular seleccionado del grupo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitrāmida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, mezclas de cualquiera de los anteriores. Según determinadas realizaciones preferidas de la invención, el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u

10

15

20

Según determinadas realizaciones de la invención, el analgésico opioide es hidrocloruro de oxicodona y la forma de dosificación comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oxicodona o, en particular, comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloruro de oxicodona. Según determinadas de dichas realizaciones, el hidrocloruro de oxicodona tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, preferiblemente de menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm, o incluso menos de 1 ppm.

25

Según determinadas realizaciones de la invención, el analgésico opioide es hidrocloruro de oximorfona y la forma de dosificación comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloruro de oximorfona, en particular, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloruro de oximorfona.

30

Según determinadas realizaciones de la invención, el analgésico opioide es hidrocloruro de hidromorfona y la forma de dosificación comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocloruro de hidromorfona, en particular 2 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg, 12 mg, 15 mg, 16 mg, 24 mg, 25 mg, 32 mg, 48 mg, 50 mg, 64 mg, ó 75 mg de hidrocloruro de hidromorfona.

35

Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación contiene activo en forma de liberación inmediata, en el que los mismos o diferentes agentes activos están en forma de liberación prolongada y liberación inmediata.

Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre aproximadamente 12,5% y aproximadamente 55% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre aproximadamente 25% y aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre aproximadamente 45% y aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas y entre aproximadamente 55% y aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas.

40

45

Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se mide por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, aproximadamente 40% y aproximadamente 75% (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas y no menos de aproximadamente 80% (en peso) de agente activo liberado después de 22 horas.

50

Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos o no más de aproximadamente 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin etanol.

55

- 5 Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se incrementa más de aproximadamente 20% puntos o no más de 10% puntos o incluso disminuye cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin molienda.
- 10 Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona después de trituración una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se incrementa más de aproximadamente 20% puntos o no más de aproximadamente 10% puntos o incluso disminuye cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin trituración.
- 15 Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos o no más de 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37°C sin molienda.
- 20 Según determinadas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona después de triturado una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado, que comprende etanol al 40%, a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% puntos o no más de 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37°C sin trituración.
- 25 Según determinadas de dichas realizaciones de la invención como se describe en los párrafos [0086] a [0092] anteriores, el agente activo es hidrocloreto de oxicodona, hidrocloreto de hidromorfona o hidrocloreto de oximorfona.
- Según un determinado aspecto de la invención, las formas de dosificación como se describe en la presente memoria son para uso en el tratamiento del dolor en un paciente que lo necesita, en el que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.
- 30 Según un determinado aspecto de la invención, se usa poli(ε-caprolactona) como material formador de matriz en la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de liberación prolongada que comprende un agente activo seleccionado de opioides para conferir a la forma de dosificación oral sólida de liberación prolongada resistencia a la molienda.
- 35 Según un determinado aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que comprende las etapas de:
- Fundir y combinar la poli(ε-caprolactona) y posibles ingredientes adicionales excepto el agente activo en una placa caliente Thermodyne (intervalo de temperatura aproximadamente 90°C-aproximadamente 160°C) durante opcionalmente aproximadamente 3 minutos para obtener una mezcla;
  - 40 - Añadir el agente activo a la mezcla en la placa caliente Thermodyne (intervalo de temperatura aproximadamente 90°C-aproximadamente 160°C) hasta que la mezcla parezca homogénea para obtener una combinación;
  - Moldear la combinación fundida presionando entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de opcionalmente aproximadamente 2 milímetros y enfriar hasta temperatura ambiente para obtener una lámina; y
  - Peletizar la lámina cortando en microgránulos de opcionalmente aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.
- 45 Según un determinado aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que comprende las etapas de:
- Tamizar el agente activo, poli(ε-caprolactona) y opcionalmente otros ingredientes a través de un tamiz con una malla de 0,841 milímetros;
  - Combinar los materiales tamizados durante opcionalmente 10 minutos a temperatura ambiente;
  - 50 - Extruir los materiales tamizados y combinados en un extrusor de doble tornillo equipado con un troquel y ajustado en contra-rotación con temperaturas de zona (cilindro) que varían de aproximadamente 18°C a aproximadamente 110°C para obtener hebras con un
- Extrusor de doble tornillo Leistritz-ZSE 27 (Contra-rotación)

Refrigerador Neslab Modelo CFT-150

Alimentador de polvo preciso

Transportador de 2,44 m Dorner

Temporizador electrónico Grablab

- 5 - Enfriar las hebras hasta temperatura ambiente;  
- Peletizar las hebras enfriadas en microgránulos.

En dicho proceso, el óxido de polietileno puede tamizarse a través de un tamiz con una malla de 0,149 milímetros.

Según un aspecto adicional de la invención, la forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada se puede obtener por un proceso como se ha descrito anteriormente.

## 10 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a los ejemplos adjuntos.

### Ejemplo de referencia 1

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	2,4
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	61,0	12,2
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,2
Total	74,0	14,8

15

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 3 minutos.
- 20 3. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente al PCL/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 3 minutos.
4. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
5. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
- 25 6. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

### Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
- 30 3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste de celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

5 Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

10 Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 1 y la Tabla 1a.

Tabla 1a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF con SLS al 0,1%</b>	3	4	5	6	7	8	10	11	13	17	21
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	7	11	15	18	20	23	27	30	34	41	47

15 **Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

20 Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío: 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

25 Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

30 Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los microgránulos de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

**Ejemplo de referencia 2**

La composición de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 42.500	48,4	4,84
Polietilen glicol 3350 (Carbowax PEG 3350)	10,1	1,01
Hidroxitolueno butilado	1,8	0,18
Total	72,3	7,23

- 5 Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) son como sigue:
1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
  2. Fusión y combinación: La poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90<sup>o</sup>C - 160<sup>o</sup>C) durante aproximadamente 3 minutos.
  - 10 3. Fusión y combinación: El polietilen glicol (PEG 3350) se fundió y mezcló con la mezcla PCL/BHT en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90<sup>o</sup>C - 160<sup>o</sup>C) durante aproximadamente 3 minutos.
  4. Pesado: La combinación de polímero resultante se pesó para determinar la cantidad de PEG incorporado con balanzas Mettler, Sartorius.
  5. Fusión y combinación: La combinación de polímero se fundió (intervalo de temperatura 90<sup>o</sup>C - 160<sup>o</sup>C). La naltrexona HCl se añadió lentamente a la combinación de polímero fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90<sup>o</sup>C - 160<sup>o</sup>C) durante aproximadamente 3 minutos.
  - 15 6. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
  7. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
  8. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.
  - 20

**Método de disolución**

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37<sup>o</sup>C.
2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
- 25 3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
5. Equipo
- 30 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)
- Bomba peristáltica Gilson Minipuls3
- Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- 35 Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 2 y la Tabla 2a.

5 Tabla 2a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF con SLS al 0,1%</b>	17	26	34	41	47	53	63	72	80	94	97
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	28	43	54	63	69	75	82	87	89	92	94

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

10 Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

15 Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

20 Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

25 Los microgránulos de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar pero no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

**Ejemplo de referencia 3**

La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	51,0	5,1
Óxido de polietileno (Polyox WSR 301)	10,0	1,0
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,1
Total	74,0	7,4

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
- 5 2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 3 minutos.
3. Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- 10 4. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
5. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
- 15 6. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
7. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

#### Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
- 20 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas
5. de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
- 25 6. Equipo
- Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)
- Bomba peristáltica Gilson Minipuls3
- Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma
- 30 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)
- Calentador/circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510



Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resumen en la Figura 3 y la Tabla 3a.

Tabla 3a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF con SLS al 0,1%</b>	14	22	31	38	45	51	63	73	81	98	106
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	20	37	51	63	72	79	89	95	98	101	103

**5 Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

10 Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

15 Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

20 Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

**Ejemplo de referencia 4**

25 La composición de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	72,0	7,2
Óxido de polietileno (Polyox WSR 301)	35,0	3,5
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,1
Total	120,0	12,0

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
- 5 2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.
3. Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- 10 4. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
5. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
- 15 6. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
7. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

#### Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
- 20 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 720 minutos.
3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado, fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas
5. de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
- 25 6. Equipo
- Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)
- Bomba peristáltica Gilson Minipuls3
- Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma
- 30 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)
- Calentador/circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resumen en la Figura 4 y la Tabla 4a.

Tabla 4a

Medio de disolución	Resultados de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	25	45	61	73	82	87	93	96	97	99	99
SGF con SLS al 0,1%	28	51	69	83	94	102	109	112	112	113	113
SGF con EtOH al 40%	33	58	77	89	97	102	105	105	104	102	99
SGF con EtOH al 40% repetido	32	55	64	82	89	92	95	95	94	92	90

5 **Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

10 Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

15 Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

20 Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron difíciles de triturar pero no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

25 **Ejemplo de referencia 5**

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	97,0	80,83	9,7
Poloxámero (Lutrol 68)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
- 5 2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.
3. Fusión y combinación: El poloxámero (Lutrol 68) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- 10 4. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/Poloxámero/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
5. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
- 15 6. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
7. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

#### Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
- 20 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
5. Equipo
- 25 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)
- Bomba peristáltica Gilson Minipuls3
- Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- 30 Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)
- Calentador/circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 5 y la Tabla 5a.

Tabla 5a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	15	22	27	31	35	38	43	48	52	62	69
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	26	39	47	54	59	64	71	76	80	87	92

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

5 Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

10 Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

15 Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

20 Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los resultados de disolución para las multipartículas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resumen en la Figura 5a y la Tabla 5b.

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron resistentes. Los microgránulos no se fusionaron/fundieron durante la molienda.

25 Tabla 5b

Medio de disolución	Resultado de disolución molido										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	40	52	60	65	69	73	78	82	85	90	94
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	63	77	84	89	91	93	95	96	97	96	95

**Ejemplo de referencia 6**

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 6.

Tabla 6

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 42.500	61,0	50,83	6,1
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 10.000	36,0	30,00	3,6
Óxido de polietileno (Polyox WSR 301)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

5 Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.

2. Fusión y combinación: La poli( $\epsilon$ -caprolactona) de bajo peso molecular (PCL), policaprolactona de alto peso molecular (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.

10 3. Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.

15 4. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.

5. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.

6. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.

20 7. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

**Método de disolución**

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

25 3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado, fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.

4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

30 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para las multipartículas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resumen en la Figura 6 y la Tabla 6a.

5 Tabla 6a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	10	16	21	25	29	33	39	44	49	60	69
<b>SGF con SLS al 0,1%</b>	10	17	22	27	32	36	45	52	59	73	84
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	19	34	45	54	61	67	76	82	88	97	101

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

10 Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

15 Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

20 Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

25 Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron resistentes y difíciles de triturar. Durante la molienda, las partículas de matriz discretas formaron una única masa fusionada.

**Ejemplo de referencia 7**

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 7.

Tabla 7

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	9,9	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	108,0	89,3	10,8
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,8	0,1
Total	121,0	100,0	12,1

Se usaron las etapas de procesamiento siguientes para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona).

- 5 1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 3 minutos.
3. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a la mezcla de polímero y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la combinación apareció homogénea.
- 10 4. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 3.
5. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
6. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 3 mm de longitud y anchura.
- 15

#### Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF), o fluido gástrico simulado con etanol (EtOH) al 40%.
- 20 4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
5. Equipo
- Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)
- 25 Bomba peristáltica Gilson Minipuls3
- Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma
- Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
- Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240
- Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)
- 30 Calentador/circulador Van Kel VK 750D
- Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 7 y la Tabla 7a.



Tabla 7a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF (n = 6)	2	2	3	4	4	5	6	7	8	10	12
SGF con EtOH al 40% (n = 2)	6	8	10	12	13	14	16	17	19	22	24

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

5 Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

10 Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

15 Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron resistentes y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

**Ejemplo de referencia 8**

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 8.

20 Tabla 8

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	12,77	2,4
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 42.500	81,0	86,17	16,2
Hidroxitolueno butilado	1,0	1,06	0,2
Total	94,0	100,0	18,8

Se usaron las etapas de procesamiento siguientes para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona).

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.

25 2. Fusión y combinación: La poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 3 minutos.

3. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a la mezcla de polímero y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la combinación apareció homogénea.

5 4. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.

5. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.

6. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

**Método de disolución**

10 1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) con lauril sulfato de sodio (SLS) al 0,5%, fluido gástrico simulado (SGF) con lauril sulfato de sodio (SLS) al 0,1% o fluido gástrico simulado con etanol (EtOH) al 40%.

15 4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

20 Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

25 Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 8 y la Tabla 8a.

Tabla 8a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF con SLS al 0,1%	4	6	7	8	10	11	13	15	17	23	27
SGF con SLS al 0,5%	5	7	9	11	13	14	17	20	22	29	34
SGF con EtOH al 40%	9	14	18	21	24	26	31	35	38	45	50

30 **Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

- 5 Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

10 **Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los microgránulos de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

15 **Ejemplo de referencia 9**

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli(ε-caprolactona) se resume en la Tabla 9.

Tabla 9

<b>Ingrediente (Nombre Comercial)</b>	<b>Amt/unidad (mg)</b>	<b>Amt/unidad (%)</b>	<b>Amt/lote (g)</b>
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	82,0	68,33	8,2
Óxido de polietileno (Polyox WSR 301)	25,0	20,83	2,5
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

- 20 Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.

2. Fusión y combinación: La poli(ε-caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.

- 25 3. Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.

4. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.

- 30 5. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.

6. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.

7. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

**Método de disolución**

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37<sup>0</sup>C.
  - 5 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
  3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
  4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas
  5. de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).
  6. Equipo
  - 10 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)  
 Bomba peristáltica Gilson Minipuls3  
 Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma  
 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel
  - 15 Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240  
 Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)  
 Calentador/circulador Van Kel VK 750D  
 Sonicador Branson 8510
- Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 9 y la Tabla 9a.
- 20 Tabla 9a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	14	26	39	49	57	64	76	84	90	96	97
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	23	42	57	69	78	85	91	93	93	92	90

**Procedimiento de molienda**

- Equipo: Molino de impacto básico IKA A11
- Número de dosis: 2
- 25 Duración de la molienda: 15 segundos  
 Cámara de molienda: acero inoxidable  
 Volumen de la cámara: 80 ml  
 Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034  
 Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571
  - 30 Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto  
 Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto  
 Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s  
 Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

### Procedimiento de trituración

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

5 Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda.

### Ejemplo de referencia 10

La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 10.

10 Tabla 10

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 42.500	72,0	60,00	7,2
Óxido de polietileno (Polyox WSR 303)	25,0	20,83	2,5
Polietilen glicol 3350 (Carbowax Sentry PEG 3350)	10,0	8,33	1,0
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) son como sigue:

1. Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
- 15 2. Fusión y combinación: La poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.
3. Fusión y combinación: El polietilen glicol (PEG 3350) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- 20 4. Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/PEG/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
5. Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- 25 6. Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
7. Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
8. Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.
- 30 **Método de disolución**
  1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.
  2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado, fluido gástrico simulado con lauril sulfato de sodio al 0,1% o 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.

4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas

5. de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5 6. Equipo

Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

10 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

15 Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 10 y la Tabla 10a.

Tabla 10a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	34	55	71	82	89	93	97	98	98	98	98
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	38	60	77	87	94	98	101	102	102	102	100

**Procedimiento de molienda**

20 Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

25 Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

30 Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

- 5 Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron difíciles de triturar y se fusionaron/fundieron durante la molienda. Los resultados de disolución para las muestras molidas se resumen en la Figura 10a y la Tabla 10b.

Tabla 10b

Medio de disolución	Resultado de disolución molido										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	32	53	67	77	84	89	95	98	99	99	99
SGF con EtOH al 40%	35	52	64	72	79	84	92	97	100	106	108

**Ejemplo de referencia 11**

- 10 La composición de esta formulación de multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) se resume en la Tabla 11.

Tabla 11

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/unidad (%)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	10,00	1,2
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mn ~ 10.000	82,0	68,33	8,2
Óxido de polietileno (Polyox WSR 301)	25,0	20,83	2,5
Hidroxitolueno butilado	1,0	0,83	0,1
Total	120,0	100,0	12,0

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) son como sigue:

- Molienda: El hidroxitolueno butilado (BHT) se molió con un mortero y mano.
- Fusión y combinación: La poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y el BHT molido se fundieron y mezclaron en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) durante aproximadamente 5 minutos.
- Fusión y combinación: El óxido de polietileno (PEO301) se añadió lentamente al vaso de precipitados que contenía PCL/BHT fundido y se mezcló en una placa caliente Thermodyne Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- Fusión y combinación: La naltrexona HCl se añadió lentamente a PCL/PEO/BHT y se mezcló en una placa caliente Thermodyne (intervalo de temperatura 90°C - 160°C) hasta que la mezcla apareció homogénea.
- Moldeado: La combinación fundida fármaco/polímero se presionó entre dos placas de acero inoxidable hasta un espesor de aproximadamente 2 milímetros.
- Enfriamiento: La combinación fármaco/polímero se enfrió hasta temperatura ambiente.
- Peletización: La lámina fármaco/polímero se cortó en microgránulos de aproximadamente 2 mm de longitud y anchura.

**Método de disolución**

- Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

- 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.
- 3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
- 4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas
- 5. de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5 6. Equipo

Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

10 Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

15 Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 11 y la Tabla 11a.

Tabla 11a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	52	82	95	99	100	101	102	102	103	104	105
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	48	75	92	99	102	105	106	107	108	109	109

**Procedimiento de molienda**

20 Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

25 Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

30 Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W



Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron cerosos y quebradizos. No se fusionaron/fundieron durante la molienda.

### Ejemplo de referencia 12

- 5 La composición de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) extruidos por fusión se resume en la Tabla 12 siguiente.

Tabla 12

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	200,00*
Poli( $\epsilon$ -caprolactona), Mw ~ 42.500	97,0	1.616,67
Óxido de polietileno (Polyox WRS 301)	10,0	166,67
Hidroxitolueno butilado (BHT), molido	1,0	16,67
Total	120,0	2.000,0

\* El peso no está corregido para agua o impurezas

Las condiciones de procesamiento en el momento del muestreo se resumen a continuación.

Extrusor: Leistritz ZSE 27

- 10 Configuración de tornillo: contra-rotación

Zonda de calentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura ( $^{\circ}$ C)	18	36	66	78	78	78	77	76	77	80	88	76

Torsión (%): 97

Presión de fusión (psi): 1.930

Velocidad de alimentación (g/min.): 20

- 15 Velocidad de tornillo (rpm): 66

Diámetro de los agujeros de la placa de troquel (mm): 1,0 (placa de troquel de 8 agujeros)

Equipo

Extrusor de doble tornillo Leistritz-ZSE 27 (contra-rotación)

Refrigerador Neslab Modelo CFT-150

- 20 Alimentador de polvo preciso

Transportador de 2,44 m Dorner

Temporizador electrónico Grablab

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli( $\epsilon$ -caprolactona) extruidos por fusión son como sigue:

- 25 1. Tamizado: Se tamizaron naltrexona HCl, poli( $\epsilon$ -caprolactona), óxido de polietileno y BHT a través de un tamiz con una malla de 0,841 milímetros.
2. Combinación: Los materiales tamizados en la Etapa 1 se cargaron en un mezclador en V de 7,57 litros (1/2 poli( $\epsilon$ -caprolactona), naltrexona HCl, óxido de polietileno, BHT y 1/2 poli( $\epsilon$ -caprolactona)) y se combinaron durante 10 minutos a temperatura ambiente.

3. Extrusión: Los materiales combinados en la Etapa 2 se dosificaron en un extrusor de doble tornillo equipado con un troquel y se procesaron en hebras de aproximadamente 1 mm. El extrusor se ajustó en contra-rotación con temperaturas de zona (cilindro) que variaron de 18<sup>o</sup>C a 88<sup>o</sup>C.

4. Enfriamiento: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.

5. Peletización: Las hebras enfriadas se cortaron en microgránulos de aproximadamente 1 mm de longitud.

**Método de disolución**

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37<sup>o</sup>C.

2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) o fluido gástrico simulado con etanol (EtOH) al 40%.

10 4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

15 Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

20 Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

Los resultados de disolución para las multipartículas de poli(ε-caprolactona) se resumen en la Figura 12 y la Tabla 12a.

Tabla 12a

Medio de disolución	Resultado de disolución										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
SGF	19	32	44	54	63	69	80	87	92	98	99
SGF con EtOH al 40%	42	67	83	92	98	101	104	104	104	103	102

25

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

30 Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

5 Potencia de salida del motor: 100 W

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

10 Los microgránulos de poli(ε-caprolactona) fueron difíciles de machacar con un mortero y mano. Se fusionaron/fundieron durante la molienda pero de forma incompleta después de 15 segundos.

Los resultados de disolución para los microgránulos de poli(ε-caprolactona) triturados (Figura 12a y Tabla 12b) y molidos (Figura 12b y Tabla 12c) se resumen a continuación.

Tabla 12b

	<b>Resultado de disolución triturado</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	12	18	23	28	32	35	41	47	51	62	70
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	34	51	63	71	78	83	90	94	97	100	101

15

Tabla 12c

	<b>Resultado de disolución molido</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	38	58	72	81	87	91	96	98	98	99	99
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	69	90	97	99	100	100	100	99	99	97	95

**Ejemplo de referencia 13**

20 La composición de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruidos por fusión se resume en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Naltrexona HCl	12,0	150,0*
Poli(ε-caprolactona), Mw ~ 42.500	97,0	1.212,5
Óxido de polietileno (Polyox WRS 303)	7,0	87,5
Polietilen glicol (PEG 3350)	3,0	37,5
Hidroxitolueno butilado (BHT), molido	1,0	12,5
Total	120,0	1.500,0

\* El peso no está corregido para agua o impurezas

Las condiciones de procesamiento en el momento del muestreo se resumen a continuación.

Extrusor: Leistritz ZSE 27

- 5 Configuración de tornillo: contra-rotación

**Muestra hebras de 1 mm**

Zonda de calentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	46	54	75	90	90	90	94	96	92	89	90	88

Torsión (%): 53

Presión de fusión (psi): 890

- 10 Velocidad de alimentación (g/min.): 11

Velocidad de tornillo (rpm): 20

Temp. fusión (°C): 94

Diámetro de los agujeros de la placa de troquel (mm): 1,0 (placa de troquel de 8 agujeros)

**Muestra hebras de 1,5 mm**

Zonda de calentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	45	53	74	90	89	91	93	89	90	90	89	89

- 15

Torsión (%): 55

Presión de fusión (psi): 870

Velocidad de alimentación (g/min.): 11

Velocidad de tornillo (rpm): 20

- 20 Temp. fusión (°C): 93

Diámetro de los agujeros de la placa de troquel (mm): 1,0 (placa de troquel de 8 agujeros)

**Muestra hebras de 2 mm**

Zonda de calentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	48	60	87	95	97	103	110	103	93	95	80	81

Torsión (%): 62

Presión de fusión (psi): 370

5 Velocidad de alimentación (g/min.): 22

Velocidad de tornillo (rpm): 50

Temp. fusión (°C): 89

Diámetro de los agujeros de la placa de troquel (mm): 3,0 (placa de troquel de 10 agujeros)

Equipo

10 Extrusor de doble tornillo Leistritz-ZSE 27 (contra-rotación)

Refrigerador Neslab Modelo CFT-150

Alimentador de polvo preciso

Transportador de 2,44 m Dorner

Temporizador electrónico Grablab

15 Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados de poli(ε-caprolactona) extruidos por fusión son como sigue:

1. Tamizado: Se tamizaron naltrexona HCl, poli(ε-caprolactona), polietilen glicol y BHT a través de un tamiz con una malla de 0,841 milímetros. El óxido de polietileno se tamizó a través de un tamiz con una malla de 0,149 milímetros.

20 2. Combinación: Los materiales tamizados en la Etapa 1 se cargaron en un mezclador en V de 7,57 litros (1/2 poli(ε-caprolactona), naltrexona HCl, óxido de polietileno, polietilen glicol, BHT y 1/2 poli(ε-caprolactona)) y se combinaron durante 10 minutos a temperatura ambiente.

3. Extrusión: Los materiales combinados en la Etapa 2 se dosificaron en un extrusor de doble tornillo equipado con un troquel y se procesaron en hebras. El extrusor se ajustó en contra-rotación con temperaturas de zona (cilindro) que variaron de 18°C a 110°C.

25 4. Enfriamiento: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.

5. Peletización: Las hebras enfriadas se cortaron en microgránulos de aproximadamente 1,0 mm, 1,5 mm y 2,0 mm de longitud para la Muestra #3, Muestra #4 y Muestra #1, respectivamente.

Método de disolución

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

30 2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) o fluido gástrico simulado con etanol (EtOH) al 40%.

4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 230 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

35 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

5 Sonicador Branson 8510

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

Número de dosis: 2

Duración de la molienda: 15 segundos

10 Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío; 28.000 revoluciones/minuto

15 Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W

20 **Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

Duración de la trituración: 20 rotaciones

**Resultados**

25 Los resultados de disolución para los microgránulos de poli(ε-caprolactona) de 1,0 mm (Tabla 13-1a, Figura 13-1), 1,5 mm (Tabla 13-2a, Figura 13-2) y 2,0 mm (Tabla 13-3a, Figura 13-3) se resumen a continuación.

Los microgránulos de poli(ε-caprolactona) de 1,0 mm, 1,5 mm y 2,0 mm fueron difíciles de triturar con un mortero y mano. Todas las muestras de microgránulos se fusionaron/fundieron durante la molienda.

30 Los resultados de disolución para los microgránulos molidos y triturados se resumen para 1,0 mm (Figura 13-1, Tabla 13-1b y c), 1,5 mm (Figura 13-2 y Tabla 13-2b y c) y 2,0 mm (Figura 13-3 y Tabla 13-3b y c) a continuación.

Tabla 13-1a

Medio de disolución	Microgránulos 1,0 mm										
	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	20	33	46	56	65	72	82	89	94	100	102
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	41	65	80	89	94	98	101	101	101	100	99

Tabla 13-1b

	<b>Microgránulos 1,0 mm, molidos</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	14	25	35	43	51	57	67	74	80	90	95

Tabla 13-1c

	<b>Microgránulos 1,0 mm, triturados</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	14	24	33	41	48	54	64	71	77	87	93

5 Tabla 13-2a

	<b>Microgránulos 1,5 mm</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	13	23	32	40	47	54	65	74	80	92	97
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	30	50	65	76	84	90	97	101	103	104	103

Tabla 13-2b

	<b>Microgránulos 1,5 mm, molidos</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	7	13	18	23	27	31	38	44	48	59	67

Tabla 13-2c

	<b>Microgránulos 1,5 mm, triturados</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	10	18	25	31	36	41	50	58	64	77	84

Tabla 13-3a

	Microgránulos 2,0 mm										
Medio de disolución	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	11	16	21	26	30	34	41	48	53	68	78
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	22	36	46	55	62	69	78	85	90	97	99

Tabla 13-3b

	Microgránulos 2,0 mm, molidos										
Medio de disolución	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	5	8	11	13	15	17	21	24	27	34	40

5 Tabla 13-3c

	Microgránulos 2,0 mm, triturados										
Medio de disolución	% promedio de naltrexona HCl liberada (n = 1)										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	13	19	25	29	33	37	44	49	55	67	76

Equipo adicional usado en los Ejemplos

Balanzas Mettler, Sartorius

Micrómetros Starret

10 Termómetro digital Fluka

Prensa Carver Modelo 4332

**Ejemplo 14**

La composición de los multiparticulados/microgránulos de poli(ε-caprolactona) extruidos por fusión se resume en la Tabla 14 siguiente.

15 Tabla 14

Ingrediente (Nombre Comercial)	Amt/unidad (mg)	Amt/lote (g)
Oxicodona HCl	20,0*	750, 00*
Poli(ε-caprolactona), Mw ~ 42.500	101,1	3.791,66
Óxido de polietileno (Polyox WRS 303)	7,8	291,66
Polietilen glicol (PEG 3350)	3,3	125,00
Hidroxitolueno butilado (BHT), molido	1,1	41,66
Total	133,3	5.000,0

\* El peso no está corregido para agua o impurezas



Las condiciones de procesamiento en el momento del muestreo se resumen a continuación.

Extrusor: Leistritz ZSE 27

Configuración de tornillo: contra-rotación

Zonda de calentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temperatura (°C)	14-18	35-50	65-75	90	90	90	90	90	90	90	89-91	85-90

5

Torsión (%): 57-67

Presión de fusión (psi): 230-270

Velocidad de alimentación (g/min.): 20-22

Velocidad de tornillo (rpm): 20

10 Temp. fusión (°C): 93-96

Diámetro de los agujeros de la placa de troquel (mm): 3,0 (placa de troquel de 10 agujeros)

Diámetro de hebra: aproximadamente 1,5 mm

Equipo

Extrusor de doble tornillo Leistritz-ZSE 27 (contra-rotación)

15 Refrigerador Neslab Modelo CFT-150

Alimentador de polvo preciso

Transportador de 2,44 m Dorner

Temporizador electrónico Grablab

Lasermike

20 Peletizador Randcastle

Las etapas de procesamiento para la fabricación de los multiparticulados/microgránulos de poli(ε-caprolactona) extruidos por fusión son como sigue:

25 1. Tamizado: Se tamizaron oxicodona HCl, poli(ε-caprolactona) y BHT a través de un tamiz con una malla de 0,841 milímetros. El polietileno glicol se tamizó a través de un tamiz con una malla de 0,250 milímetros. El óxido de polietileno se tamizó a través de un tamiz con una malla de 0,149 milímetros

2. Combinación: Los materiales tamizados en la Etapa 1 se cargaron en un mezclador en V de 15,1 litros (1/2 poli(ε-caprolactona), oxicodona HCl, óxido de polietileno, polietileno glicol, BHT y 1/2 poli(ε-caprolactona)) y se combinaron durante 10 minutos a temperatura ambiente.

30 3. Extrusión: Los materiales combinados en la Etapa 2 se dosificaron en un extrusor de doble tornillo equipado con un troquel y se procesaron en hebras. El extrusor se ajustó en contra-rotación con temperaturas de zona (cilindro) que variaron de 14°C a 90°C.

4. Enfriamiento: Las hebras se enfriaron en un transportador a temperatura ambiente.

5. Peletización: Las hebras enfriadas se cortaron en microgránulos de aproximadamente 1,5 mm de longitud.

**Método de disolución I**

35 1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

2. Tiempo de muestreo - cada minuto hasta 1.440 minutos.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado o fluido gástrico simulado con etanol (EtOH) al 40%.

4. Método analítico - Análisis UV, espectrofotómetro UV/Vis con ajuste con celdas de flujo continuo (longitud de onda 240 nm). Bomba peristáltica (velocidad de flujo aprox 5 ml/min).

5. Equipo

5 Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 20 (cambiador de celda de 8 posiciones y distribuidor de disolución con tubería/conectores)

Bomba peristáltica Gilson Minipuls3

Celdas de flujo de cuarzo de 10 mm Hellma

Software Perkin-Elmer UV WinLab/Microsoft Window 95 y Excel

Ordenador Hewlett-Packard Pavilion Modelo 8240

10 Baño de disolución Van Kel VK 7010 (equipado con cestas)

Calentador/circulador Van Kel VK 750D

Sonicador Branson 8510

**Procedimiento de molienda**

Equipo: Molino de impacto básico IKA A11

15 Número de dosis: aproximadamente 2

Duración de la molienda: 15 segundos

Cámara de molienda: acero inoxidable

Volumen de la cámara: 80 ml

Pala: batidor de acero inoxidable 1.4034

20 Eje del rotor: acero inoxidable 1.4571

Velocidad del motor, en vacío: 28.000 revoluciones/minuto

Velocidad del motor, con carga: 25.000 revoluciones/minuto

Velocidad circunferencial, en vacío: 76 m/s

Velocidad circunferencial, con carga: 53 m/s

25 Potencia de entrada del motor: 160 W

Potencia de salida del motor: 100 W.

**Procedimiento de molienda (molinillo de café)**

Equipo: Cuisinart Modelo DCG-12BC (120V, 60Hz, 12W)

30 Número de unidades: aproximadamente 2 unidades para los microgránulos, 1 unidad para comprimido (comparación)

Duración de la molienda: 20 rotaciones

**Procedimiento de trituración**

Equipo: mortero de vidrio con mano de 237 ml

Número de dosis: 2

35 Duración de la trituración: 20 rotaciones

Los resultados de disolución se resumen a continuación en la tabla 14-1a a c.

Los microgránulos de poli( $\epsilon$ -caprolactona) fueron difíciles de triturar con un mortero y mano. Todas las muestras de microgránulo se fusionaron/fundieron durante la molienda. Los resultados de disolución para los microgránulos intactos (Tabla 14-1a), molidos (Tabla 14-1b) y triturados (Tabla 14-1c) se resumen a continuación. La Figura 14-2 representa los microgránulos a) intactos, b) molidos y c) triturados. La Figura 14-3 representa a) los microgránulos

40

de ejemplo molidos en un molinillo de café y b) un comprimido de comparación sin poli(ε-caprolactona) molido en un molinillo de café. La composición y preparación del comprimido de comparación sin poli(ε-caprolactona) puede encontrarse en WO 2008/023261 Ejemplo 14.5.

Tabla 14-1a

	<b>Intacto</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio liberado (n = 3)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	16,1	25,0	32,9	40,1	46,7	52,7	62,9	71,1	77,8	91,2	97,8
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	32,0	49,0	62,2	71,9	79,0	84,2	91,2	95,2	97,5	99,2	99,0

5

Tabla 14-1b

	<b>Molido</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio liberado (n = 3)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	5,1	7,9	10,2	12,3	14,0	15,7	18,7	21,4	23,9	30,1	35,3
<b>SGF con EtOH al 40%</b>	12,1	19,7	25,5	30,3	34,4	37,9	44,0	49,0	53,2	63,0	69,7

Tabla 14-1c

	<b>Triturado</b>										
<b>Medio de disolución</b>	<b>% promedio liberado (n = 3)</b>										
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h	12 h	18 h	24 h
<b>SGF</b>	13,7	21,0	26,5	31,2	35,1	39,2	45,7	51,3	56,1	67,3	75,7

10 **Ensayo de estabilidad**

Los microgránulos de 1,5 mm se pusieron en estabilidad a 25°C/60% de humedad relativa (RH) y 40°C/75% RH en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) selladas por inducción con y sin desecante.

**Método de ensayo**

Se usó el método siguiente para los multiparticulados descritos en el ejemplo.

- 15 1. Disolvente de extracción: mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF).
2. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa en una columna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato de potasio monobásico a pH 3,0 con detección UV a 280 nm. Velocidad de flujo 1,0 ml/minuto.
3. Equipo
- 20 Sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con detector de absorbancia UV-visible 2487
- Placa de agitación

**Método de productos de degradación**

Se usó el método siguiente para determinar los productos de degradación de oxicodona HCl en los multiparticulados descritos en el ejemplo. El N-óxido de oxicodona es el único producto de degradación conocido incluido en el % de productos de degradación totales. La noroximorfona, oximorfona, 10-hidroxioxicodona, 6-α-oxicodol, 7,8-hidro-8,14-

25

dihidroxicodeinona, e hidrocodona que son impurezas del proceso conocidas pueden identificarse con este método pero no se incluyen en el cálculo de % de productos de degradación totales.

1. Disolvente de extracción: mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF).

5 2. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ 4,6 x 250 mm, 3 µm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato de potasio monobásico a pH 3,0 con detección UV a 206 nm. Velocidad de flujo 1,0 ml/minuto.

3. Equipo

Sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con detector de absorbancia UV-visible 2487

Software Waters Empower

10 Placa de agitación

**Método de disolución II**

Se usó el método siguiente para ensayar la disolución de las muestras de estabilidad de los multiparticulados descritas en el ejemplo.

1. Aparato- USP Tipo I (cestas), 100 rpm a 37°C.

15 2. Tiempo de muestreo -generalmente, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas y 24 horas.

3. Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzima (SGF).

4. Método analítico: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa en una columna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantenida a 60°C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato de potasio monobásico a pH 3,0 con detección UV a 230 nm. Velocidad de flujo 1,0 ml/minuto.

20 **Equipo**

Sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con módulo de transferencia y detector de absorbancia UV-visible 2487

Software Waters Empower

Baño de disolución Hanson SR8 Plus

25 El ensayo, impurezas y resultados de disolución (Método II) se resumen en las Tablas 14-2 y 14-3 después de un mes a 25°C/60% RH y 40°C/75% RH con y sin desecante.

Tabla 14-2

		Resultados del ensayo e impurezas totales								
	Método	Inicial	1 mes, 25°C/60% RH		1 mes, 40°C/75% RH		2 meses, 25°C/60% RH		2 meses, 40°C/75% RH	
			Sin desecante	Con desecante	Sin desecante	Con desecante	Sin desecante	Con desecante	Sin desecante	Con desecante
% Promedio de oxicodona HCl (n=2)	Ensayo	99,33	98,46	99,34	98,78	99,48	99,02	99,62	99,23	99,32
% de productos de degradación totales(n=1)	Productos de degradación	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ = menos del límite de cuantificación = 0,1%

Tabla 14-3

	Resultado de disolución (Método II)						
	% Promedio liberado						
Medio de disolución	1hr.	2 hrs.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	18 hrs.	24 hrs.
SGF (Inicial, n=6)	17		42	66	81		
SGF (1 mes, 25°C/60% RH sin desecante, n=3)	16	25	40	63	79	92	99
SGF (1 mes, 25°C/60% RH con desecante, n=3)	17	25	41	64	80	93	99
SGF (1 mes, 40°C/75% RH sin desecante, n=3)	16	26	42	65	80	93	99
SGF (1 mes, 40°C/75% RH con desecante, n=3)	16	25	41	63	79	92	98
SGF (2 meses, 25°C/60% RH sin desecante, n=6)	17	25	41	64	79	92	99
SGF (2 meses, 25°C/60% RH con desecante, n=6)	17	26	41	65	80	94	100
SGF (2 meses, 40°C/75% RH sin desecante, n=6)	16	25	40	63	78	91	98
SGF (2 meses, 40°C/75% RH con desecante, n=6)	17	26	42	65	81	94	100

**Ensayo de extracción con volumen pequeño**

- 5 La extracción de oxycodona HCl a partir de microgránulos de 1,5 mm usando etanol absoluto anhidro se evaluó a temperatura ambiente.

**Método de extracción con volumen pequeño**

1. Disolvente de extracción: 30 ml de etanol absoluto anhidro
  2. Número de unidades: aproximadamente 2
  3. Tiempo de agitación: 1 hora
  - 10 4. Disolvente de dilución: etanol absoluto anhidro
  5. Análisis: espectrofotómetro UV/visible (longitud de onda 240 nm)
  6. Equipo
- Espectrofotómetro UV/vis Agilent 8453 con software ChemStation  
Ordenador Hewlett-Packard Vectra/Windows XP
- 15 Celda de cuarzo de 10 mm Hellma
  - Agitador Burrel Modelo 75
- Se extrajo un promedio de 5,6% de oxycodona HCl.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada multi particulada formada por fusión, que comprende  
al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona), y
- 5 al menos un agente activo,  
en la que el agente activo es un analgésico opioide.
2. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que la fusión se forma por un método de extrusión; o  
en la que la fusión se forma por un método de moldeo; o
- 10 en la que la fusión se forma por un método de moldeo por inyección.
3. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según la reivindicación 1 ó 2, en la que al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos 10.000; o  
en la que al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de al menos 37.000; o
- 15 en la que al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de entre 10.000 a 80.000; o  
en la que al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de entre 37.000 y 80.000.
- 20 4. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según la reivindicación 1 ó 2, que comprende al menos una primera poli( $\epsilon$ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de entre 10.000 y 25.000 y una segunda poli( $\epsilon$ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de entre 37.000 y 80.000.
5. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la poli( $\epsilon$ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada; o
- 25 en la que la poli( $\epsilon$ -caprolactona) está presente en una cantidad de al menos 60% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada; o  
en la que la poli( $\epsilon$ -caprolactona) está presente en una cantidad de entre 50 y 90% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.
- 30 6. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según la reivindicación 1 ó 2, en la que la al menos una poli( $\epsilon$ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de entre 37.000 y 80.000 y está presente en una cantidad de entre 50 y 90% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.
- 35 7. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los multi particulados tienen un diámetro en el intervalo de 0,1 a 3 mm.
8. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un polietilen glicol,  
en la que el polietilen glicol está presente preferiblemente en una cantidad de entre 1 y 20% en peso.
- 40 9. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un óxido de polietileno de alto peso molecular,  
en la que el óxido de polietileno de alto peso molecular tiene un peso molecular de entre 1.000.000 y 10.000.000, sobre la base de medidas reológicas; y/o
- 45 en la que el óxido de polietileno de alto peso molecular está presente en una cantidad de entre 5 y 35% en peso; y/o  
en la que el óxido de polietileno de alto peso molecular que se usa se ha tamizado con un tamiz con un tamaño de 1/10 o menos del diámetro promedio de la formulación multi particulada de liberación prolongada formada por fusión resultante; o

con un tamiz con una malla de 0,149 milímetros o un tamiz más fino.

10. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un poloxámero.

5 11. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

en la que el analgésico opioide se selecciona preferiblemente del grupo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromorfina, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, 10 butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, 15 piritramida, profetacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

12. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 11, en la que el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u 20 oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

13. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 12, en la que el analgésico opioide es hidrocloreto de oxicodona y la forma de dosificación comprende de 5 mg a 500 mg,

preferiblemente 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oxicodona.

25 14. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 13, en la que el analgésico opioide es hidrocloreto de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, preferiblemente de menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, menos de 5 ppm, o menos de 1 ppm.

15. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 12, en la que el analgésico opioide es hidrocloreto de oximorfona y la forma de dosificación comprende de 1 mg a 500 mg,

30 preferiblemente 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oximorfona.

16. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 12, en la que el analgésico opioide es hidrocloreto de hidromorfona y la forma de dosificación comprende de 1 mg a 100 mg,

35 preferiblemente 2 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg, 12 mg, 15 mg, 16 mg, 24 mg, 25 mg, 32 mg, 48 mg, 50 mg, 64 mg ó 75 mg de hidrocloreto de hidromorfona.

17. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que contiene activo en forma de liberación inmediata, preferiblemente

en la que los mismos o diferentes agentes activos están en formas de liberación prolongada y de liberación inmediata.

40 18. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se miden por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre 12,5% y 55% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre 25% y 65% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre 45% y 85% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas y entre 55% 45 y 95% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas.

19. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada de la reivindicación 18, en la que el agente activo es hidrocloreto de oxicodona; y/o

en la que el agente activo es hidrocloreto de hidromorfona; y/o

en la que el agente activo es hidrocloreto de oximorfona.

50 20. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la forma de dosificación proporciona velocidades de liberación del agente activo in-vitro cuando se miden por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, entre

10% y 30% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, 40% y 75% (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas y no menos de 80% (en peso) de agente activo liberado después de 22 horas,

en la que el agente activo es preferiblemente hidrocloreto de hidromorfona.

5 21. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de 20% puntos, preferiblemente no más de 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin etanol.

15 22. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que la forma de dosificación proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se incrementa más de 20% puntos, preferiblemente no más de 10% puntos cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin molienda o disminuye cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin molienda.

20 23. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la que la forma de dosificación proporciona después de trituración una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se incrementa más de 20% puntos, preferiblemente no más de 10% puntos cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin trituración

o disminuye cuando se compara con la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C sin trituración.

30 24. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que la forma de dosificación proporciona después de molienda una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de 20% puntos, preferiblemente no más de 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37°C sin molienda.

35 25. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la forma de dosificación proporciona después de trituración una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a 1 hora de disolución que no se desvía más de 20% puntos, preferiblemente no más de 10% puntos de la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin etanol a 37°C sin trituración.

40 26. La forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en la que el agente activo es hidrocloreto de oxicodona; y/o

45 en la que el agente activo es hidrocloreto de hidromorfona; y/o

en la que el agente activo es hidrocloreto de oximorfona.

27. Una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que incluye un analgésico opioide y al menos una poli(ε-caprolactona) que es resistente a molienda y trituración y preferiblemente

en la que la forma de dosificación es resistente a extracción con alcohol.

50 28. Una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para uso en el tratamiento del dolor, en la que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.

55 29. Uso de poli(ε-caprolactona) como material formador de matriz en la fabricación de una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que comprende un agente activo seleccionado de opioides para conferir a la forma de dosificación oral sólida de liberación prolongada resistencia a la molienda.



30. Un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que incluye un agente activo seleccionado del grupo que consiste en analgésicos opioides, que comprende las etapas de:

- 5 - Fundir y combinar la poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) y posibles ingredientes adicionales excepto el agente activo en una placa caliente Thermodyne (intervalo de temperatura 90<sup>0</sup>-160<sup>0</sup>C) para obtener una mezcla;
- Añadir el agente activo a la mezcla en la placa caliente Thermodyne (intervalo de temperatura 90<sup>0</sup>-160<sup>0</sup>C) hasta que la mezcla aparezca homogénea para obtener una combinación;
- 10 - Poner la combinación fundida en una placa de acero inoxidable y presionar con una segunda placa de acero inoxidable y enfriar hasta temperatura ambiente para obtener una lámina con un espesor dado en la que el espesor de la lámina es preferiblemente aproximadamente 2 mm y los microgránulos tienen aproximadamente 2 mm de longitud y anchura; y
- Peletizar la lámina cortando en microgránulos.

31. Un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que incluye un agente activo seleccionado del grupo que consiste en analgésicos opioides, que comprende las etapas de:

- 15 - Tamizar el agente activo, poli( $\epsilon$ -caprolactona) y opcionalmente otros ingredientes a través de un tamiz con una malla de 0,841 milímetros;
- Combinar los materiales tamizados a temperatura ambiente;
- 20 - Extruir los materiales tamizados y combinados en un extrusor de doble tornillo equipado con un troquel y ajustar en contra-rotación con temperaturas de zona (cilindro) que varían de 18<sup>0</sup>C a 110<sup>0</sup>C para obtener hebras;
- Enfriar las hebras hasta temperatura ambiente;
- peletizar las hebras enfriadas en microgránulos, y

en la que la forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada comprende óxido de polietileno y el óxido de polietileno se tamiza a través de un tamiz con una malla de 0,149 milímetros o más fina.

- 25 32. Una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada que se puede obtener por un proceso según la reivindicación 30 ó 31.

Figura 1

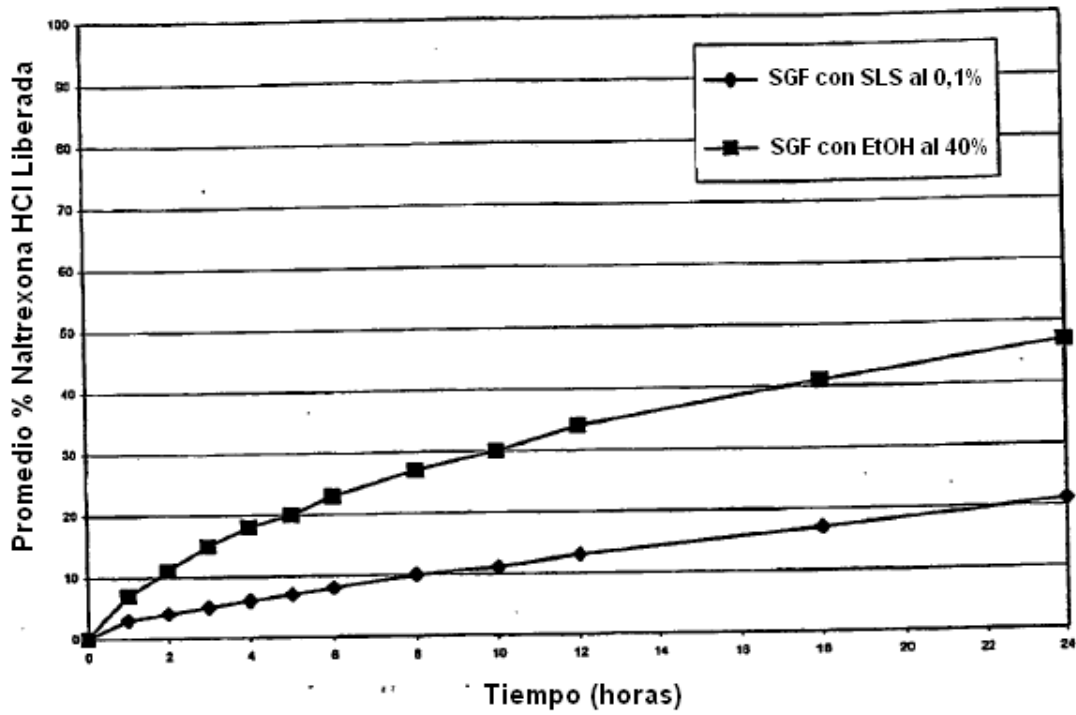


Figura 2

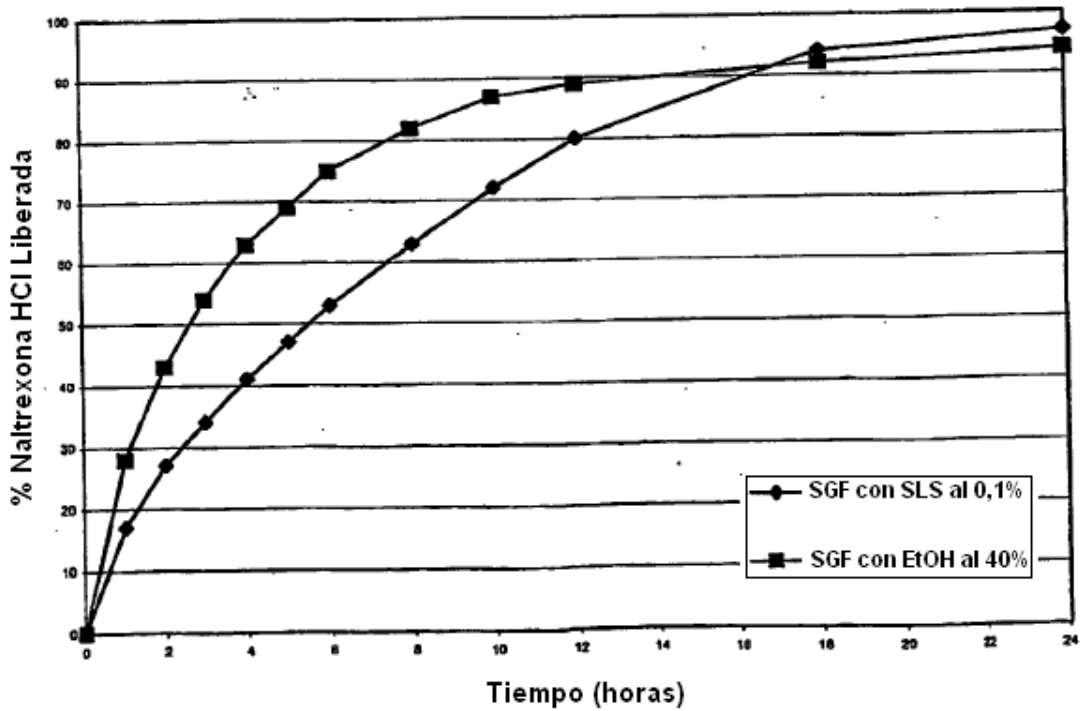


Figura 3

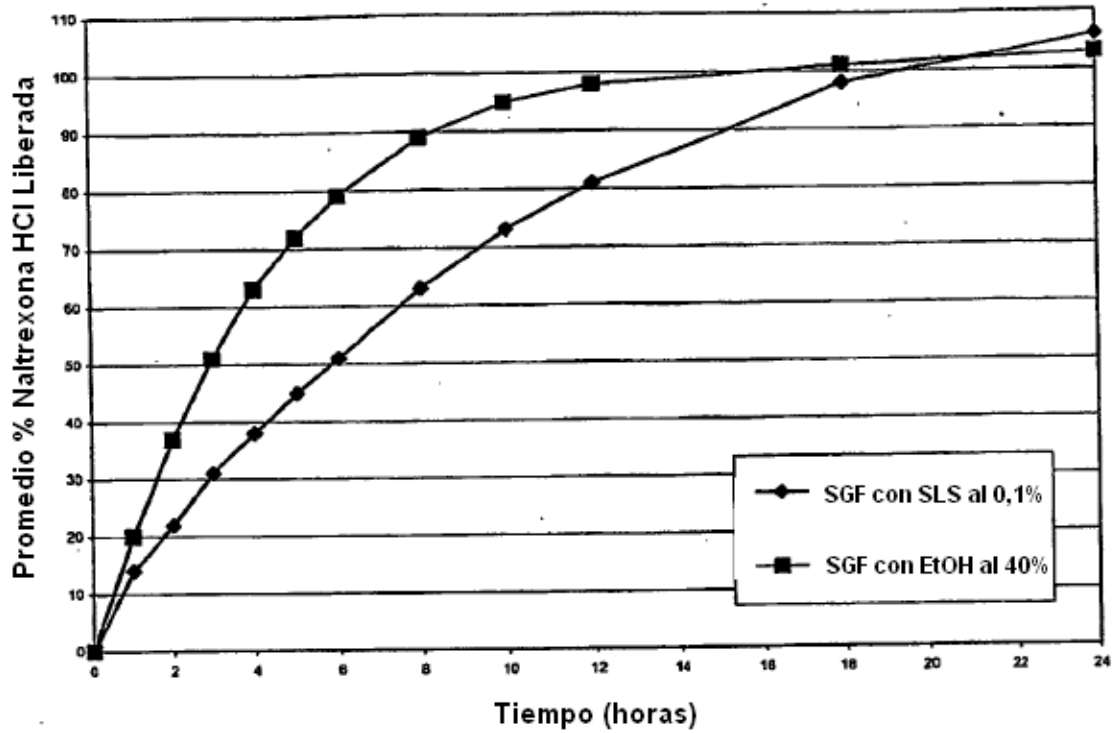


Figura 4

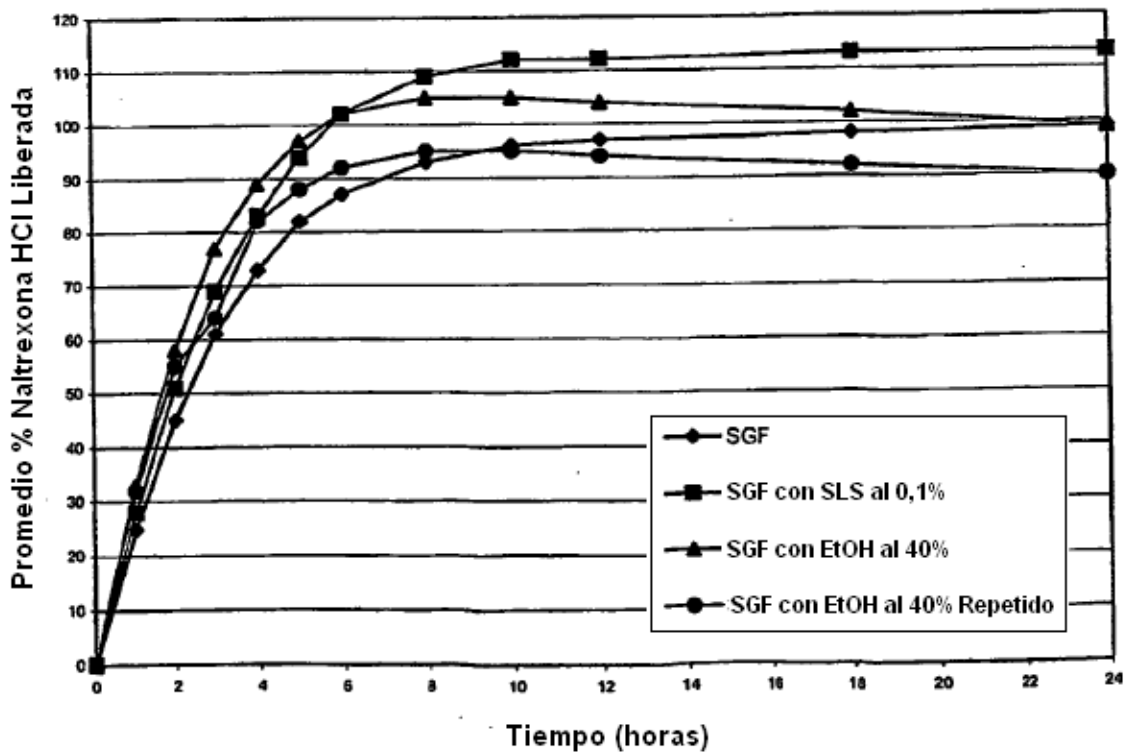


Figura 5

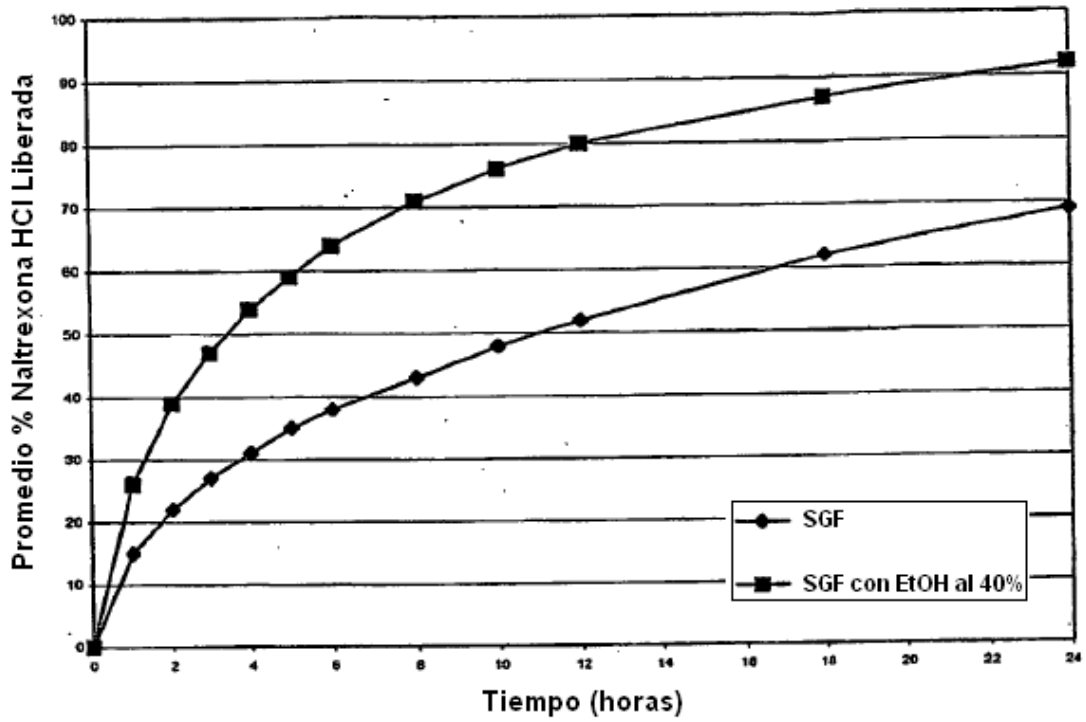


Figura 5a

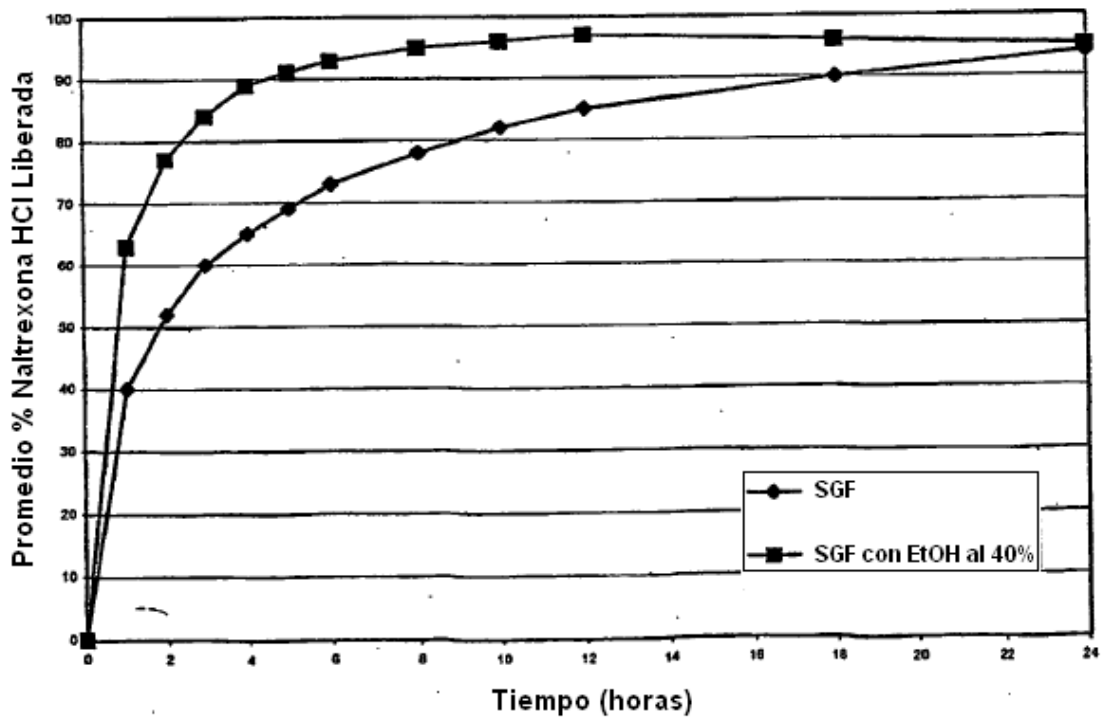


Figura 6

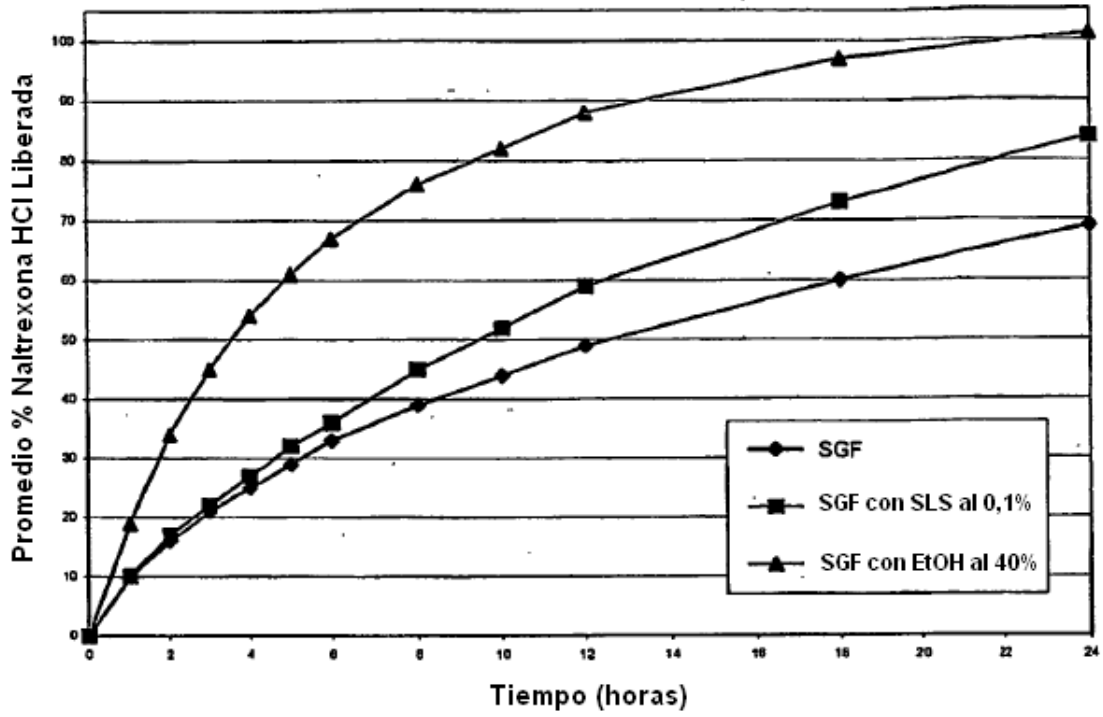


Figura 7

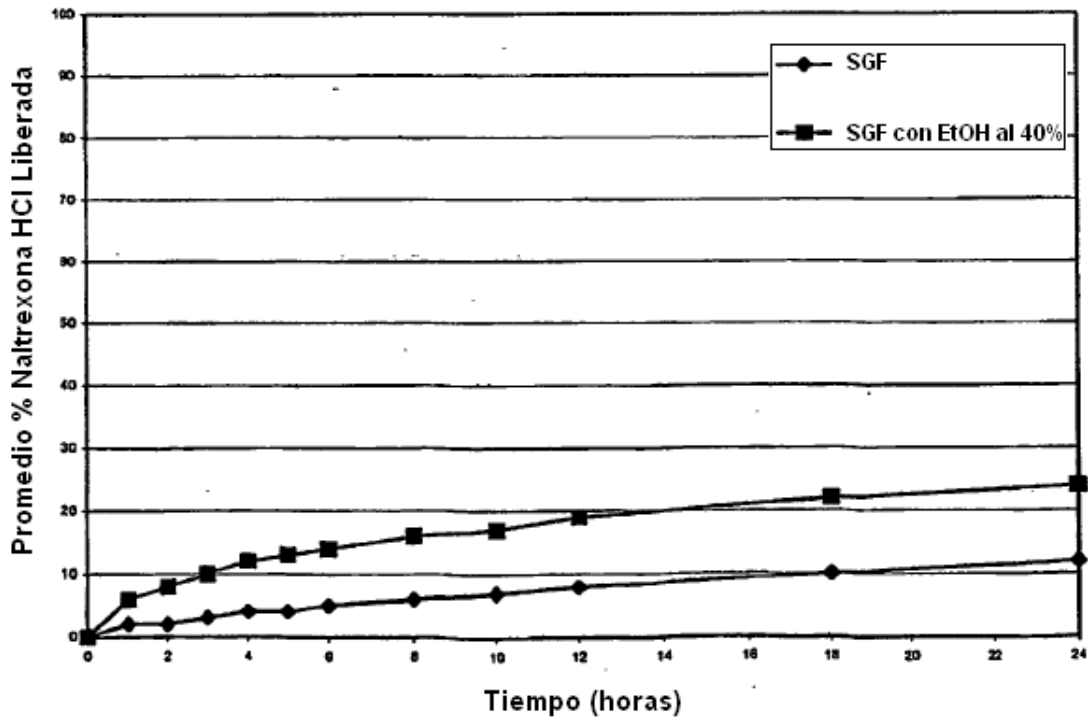


Figura 8

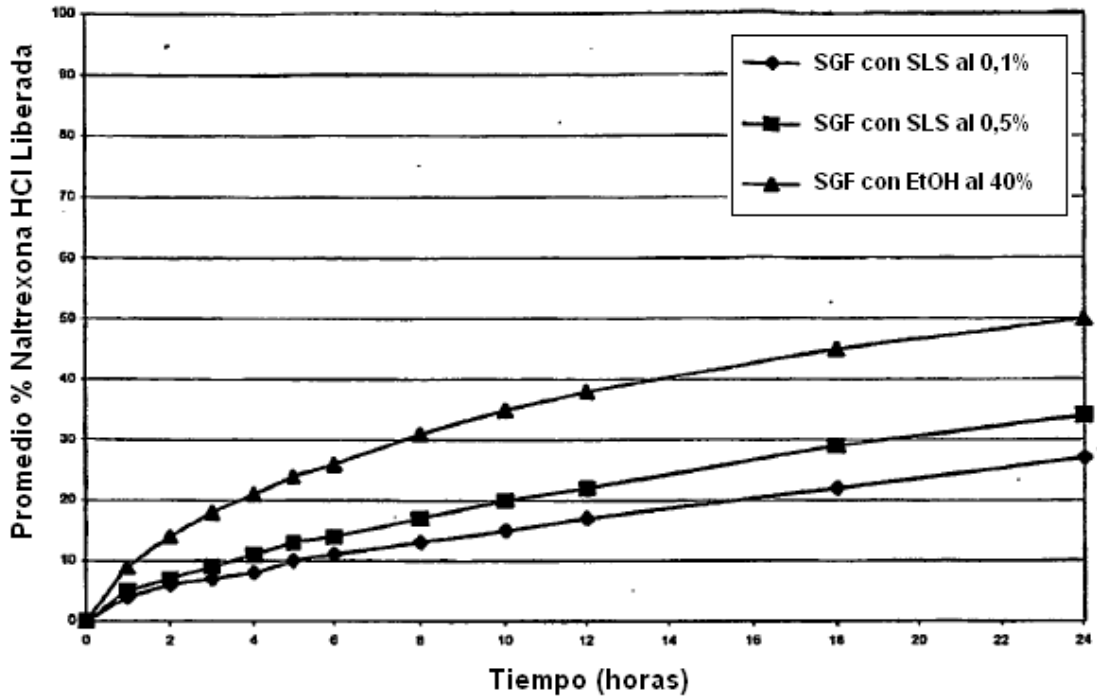


Figura 9

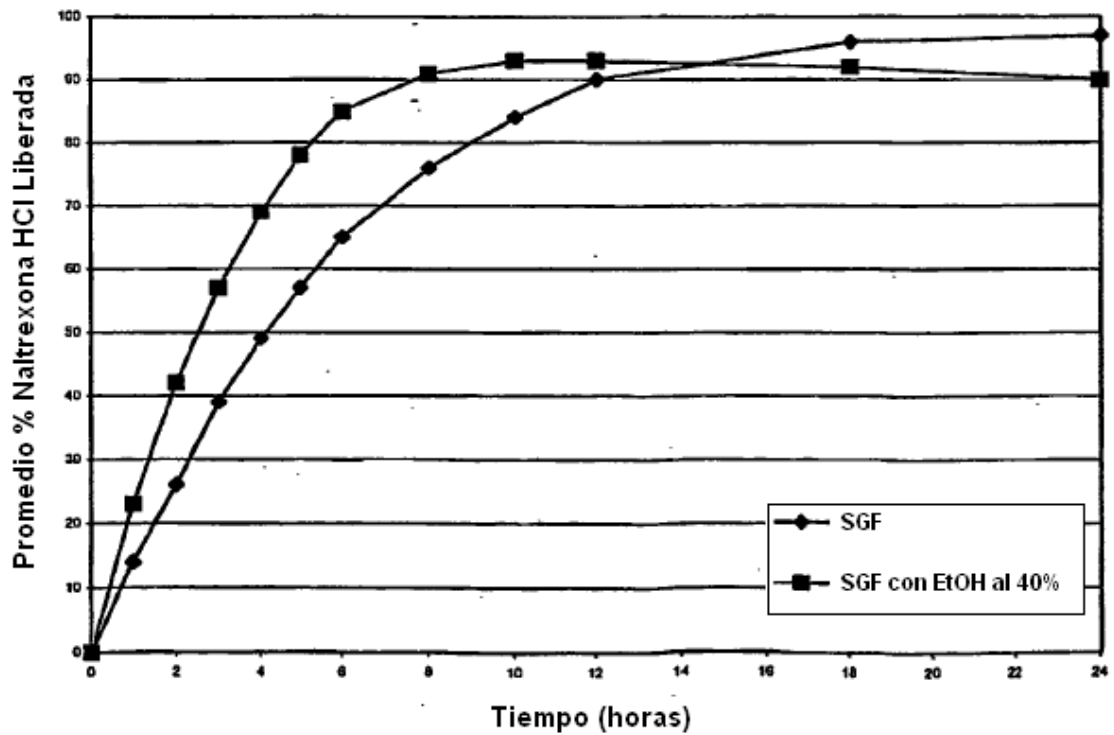


Figura 10

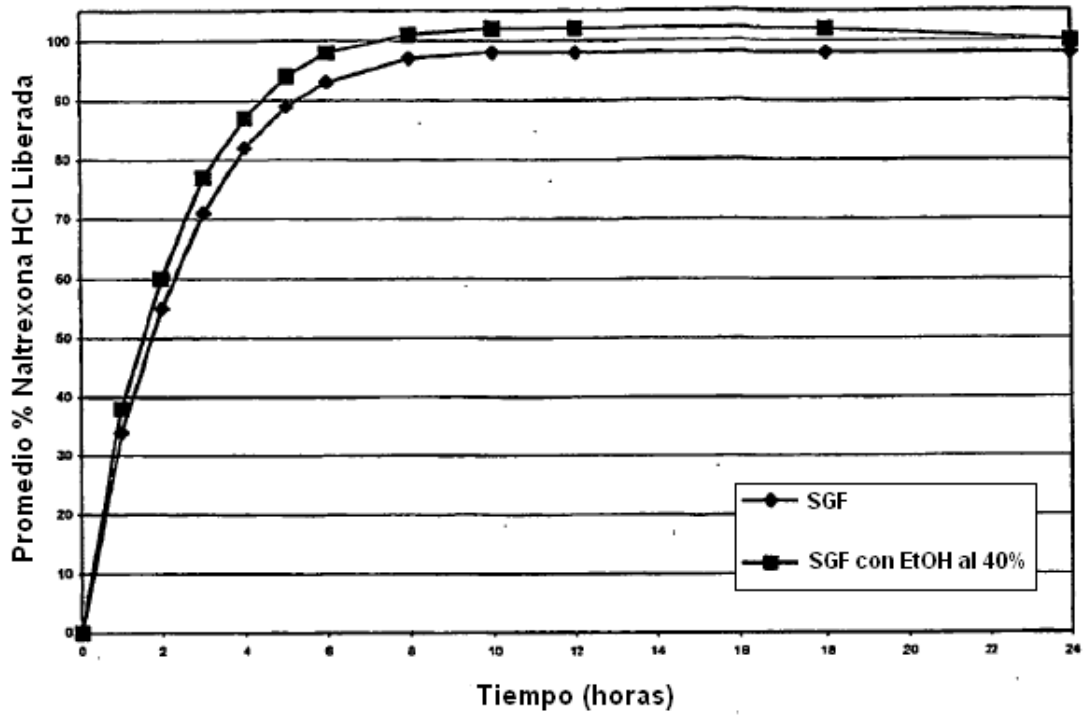


Figura 10a

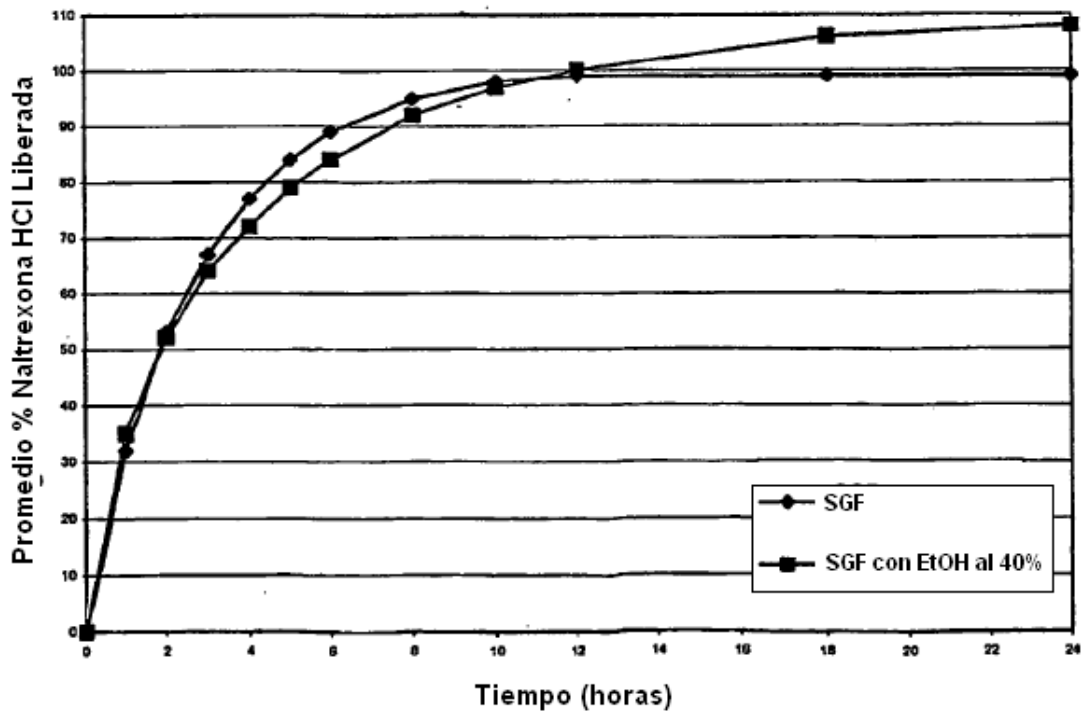


Figura 11

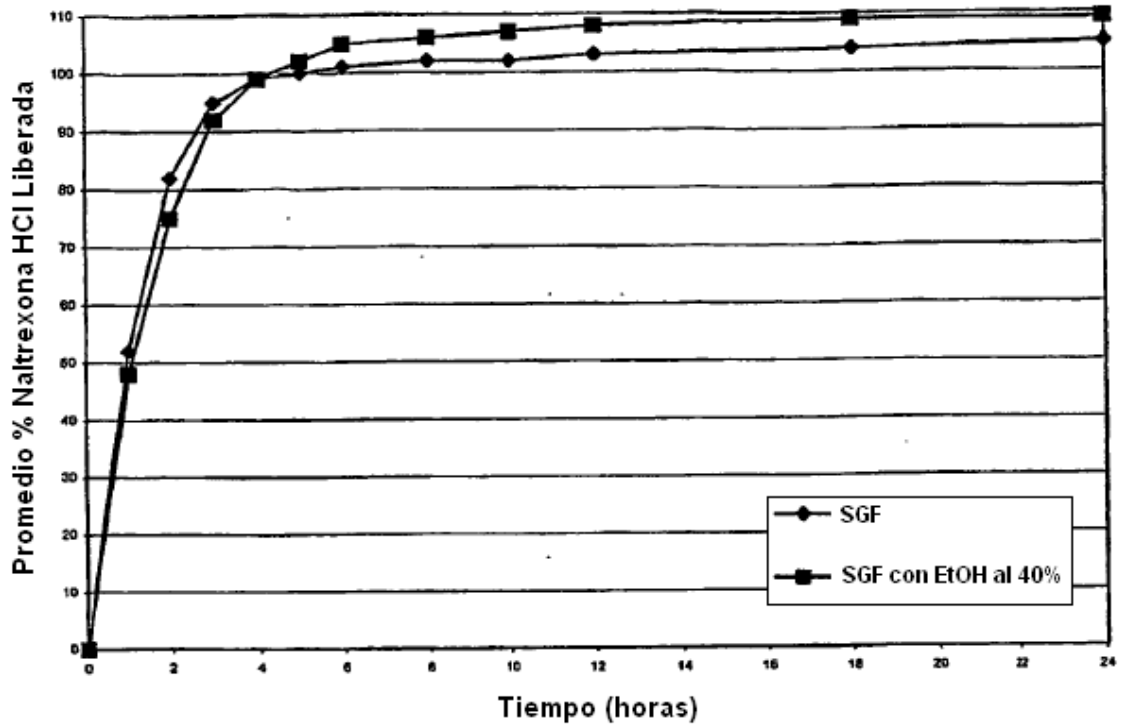


Figura 12

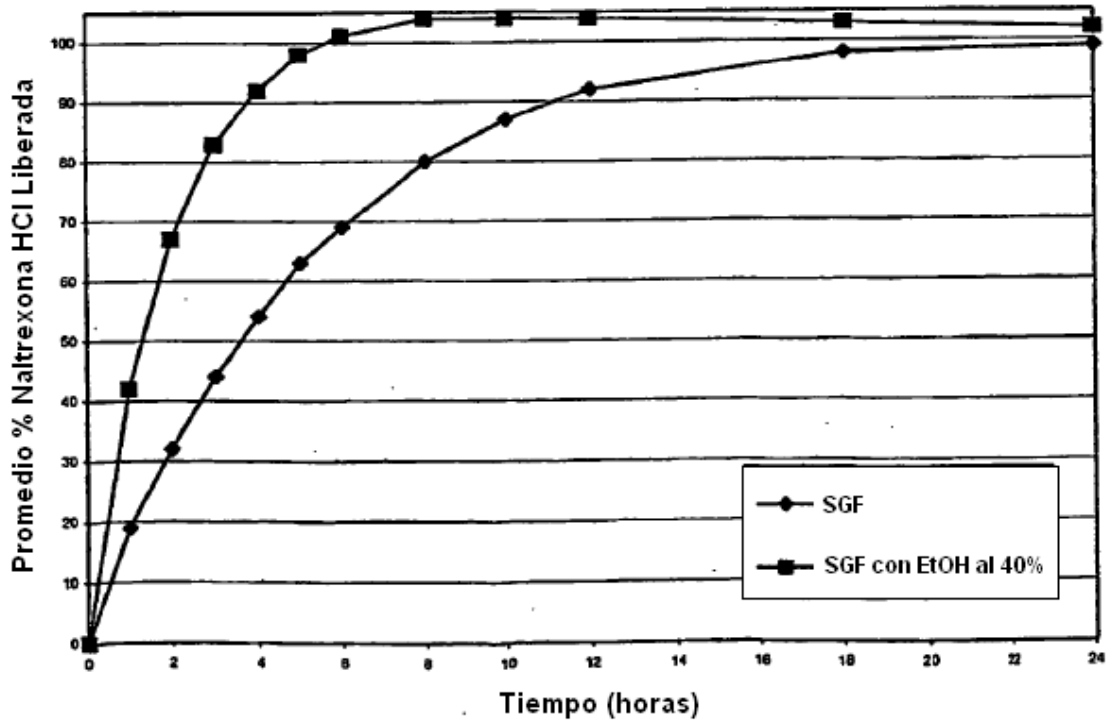




Figura 12a

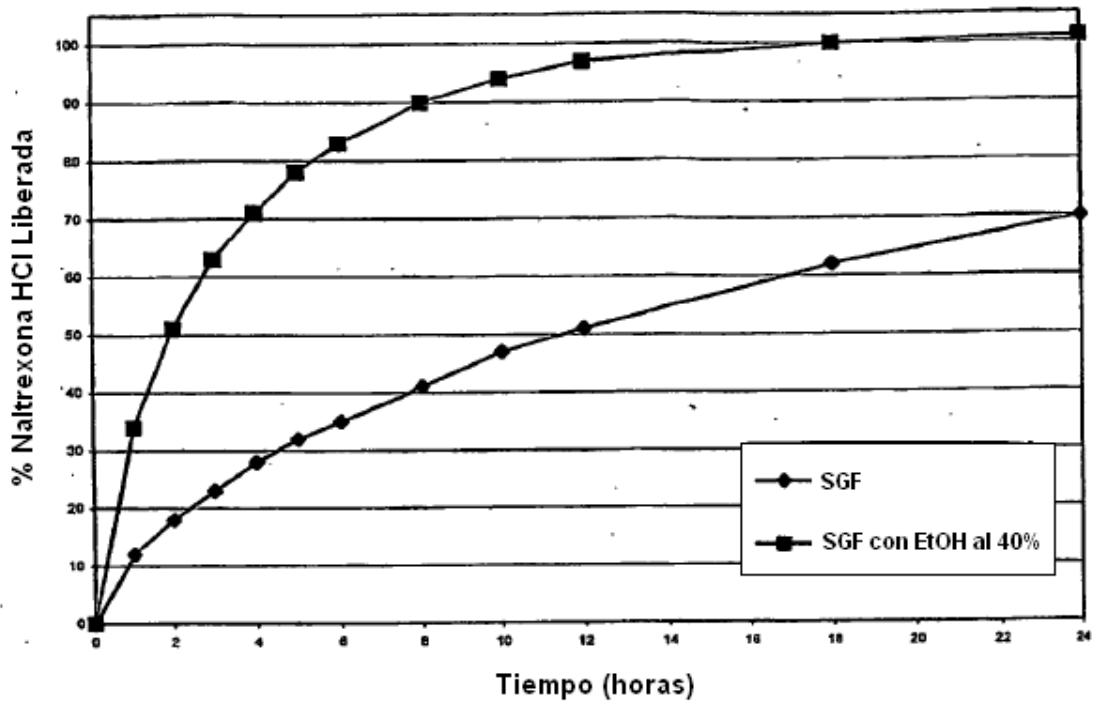


Figura 12b

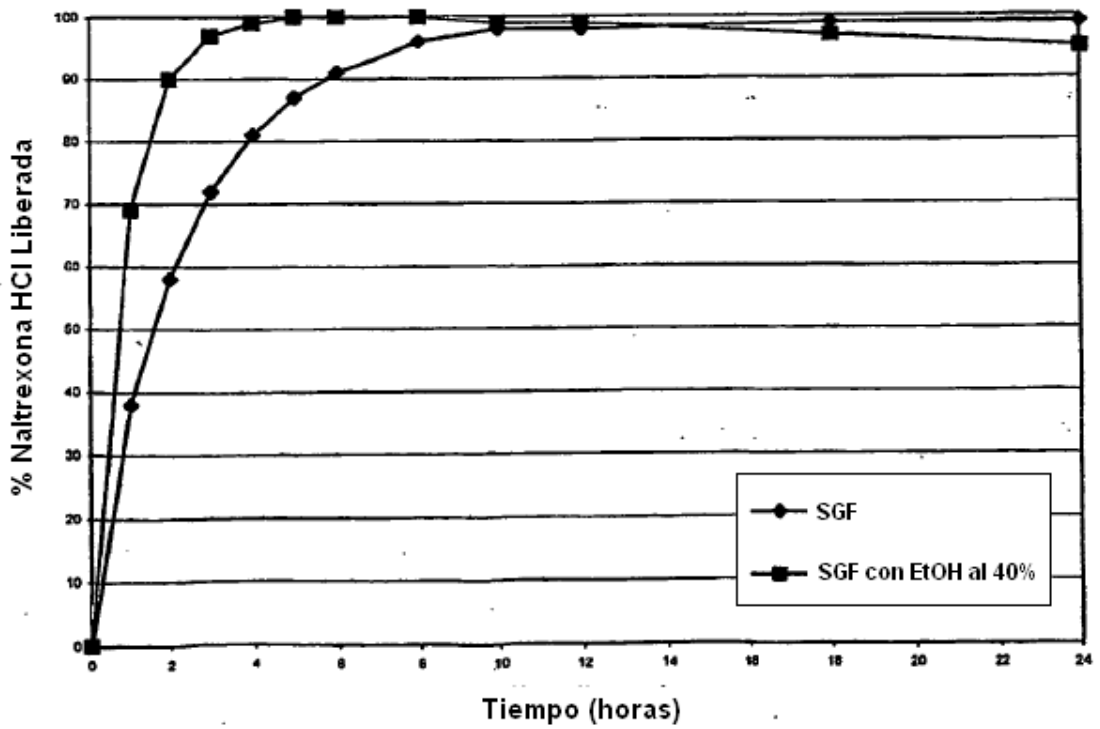


Figura 13-1

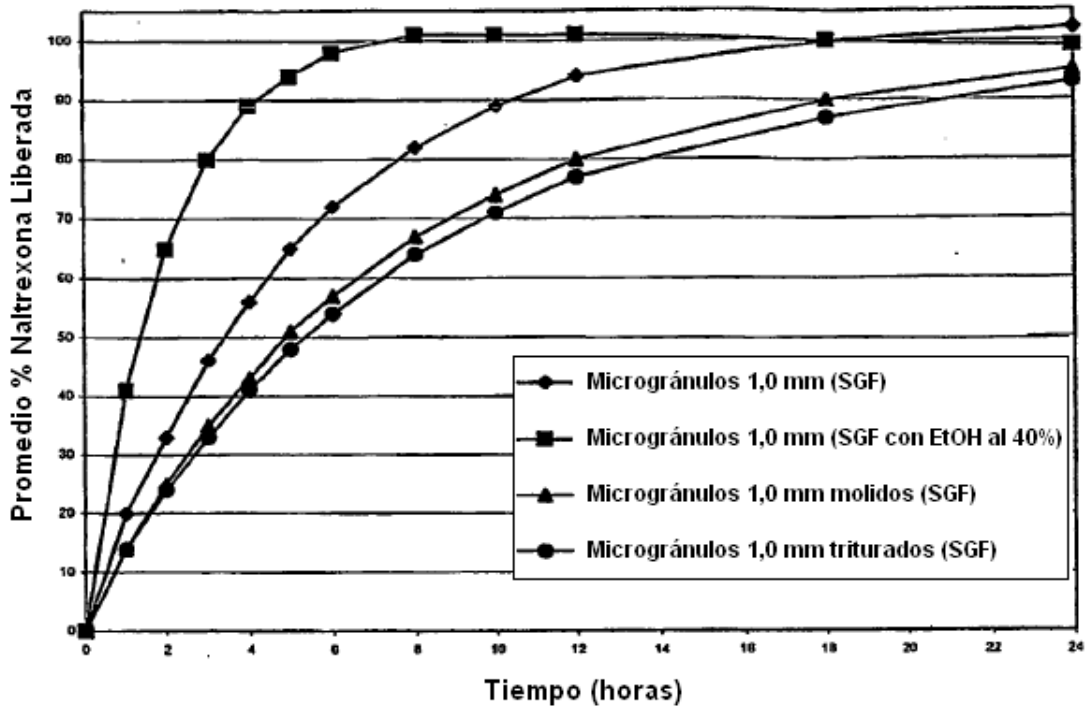


Figura 13-2

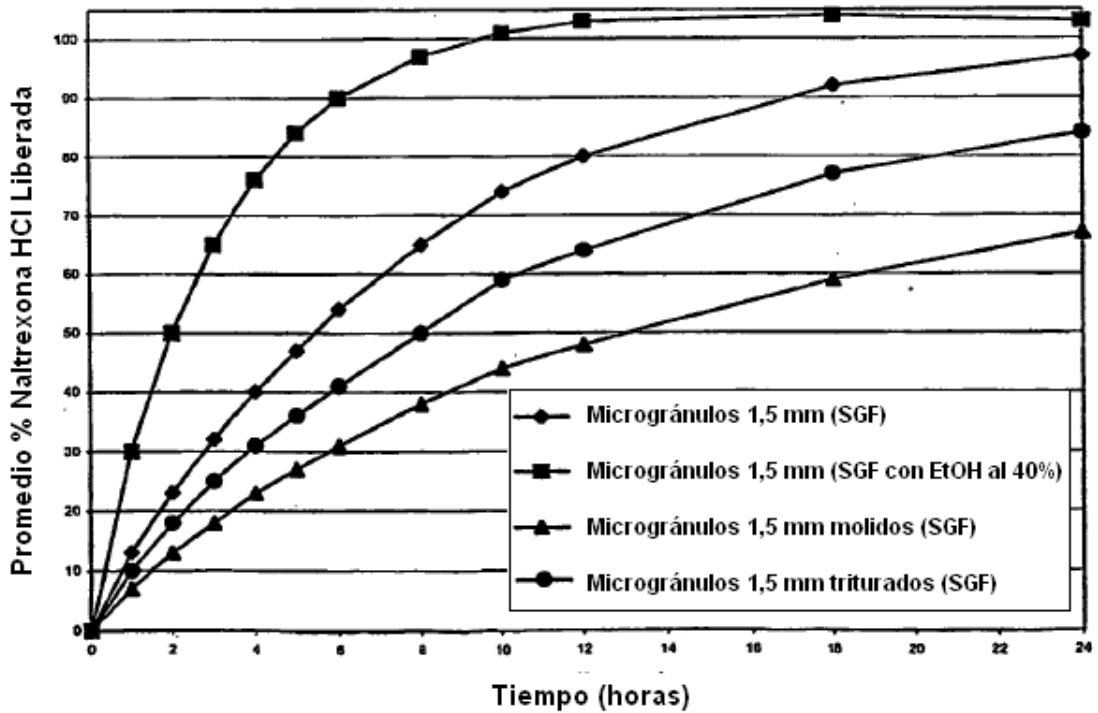


Figura 13-3

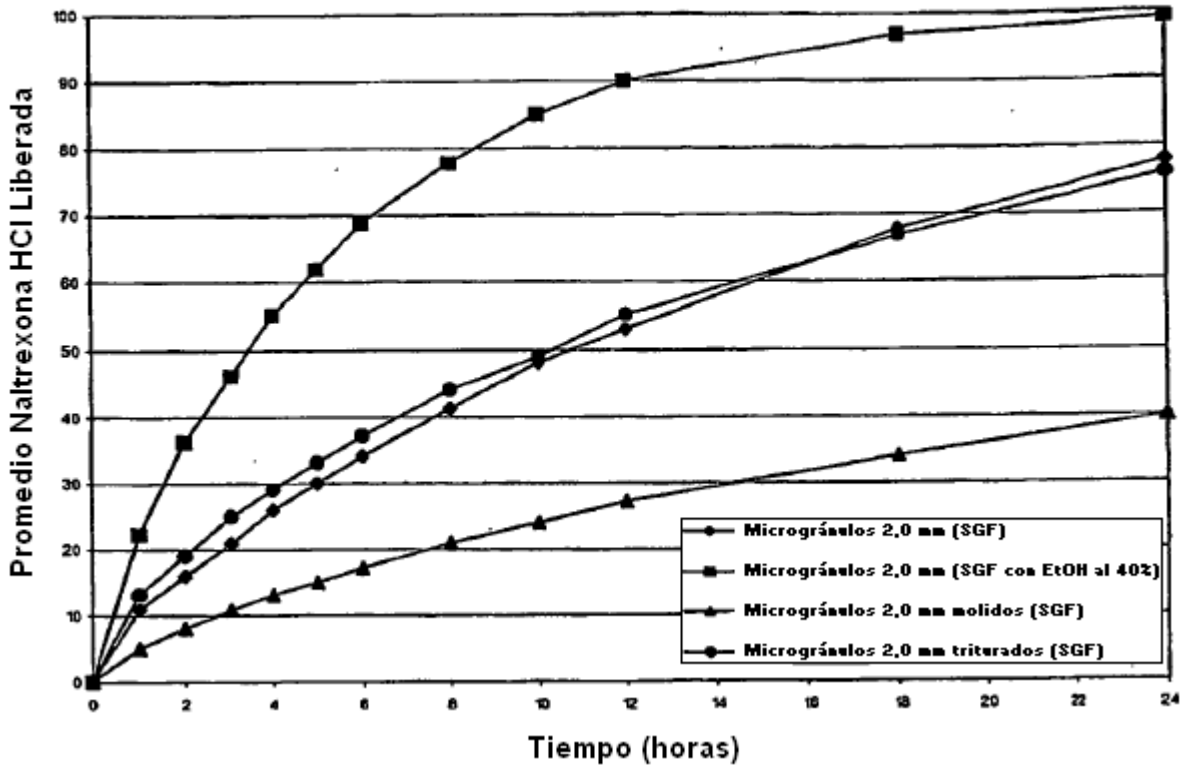


Figura 14-1a

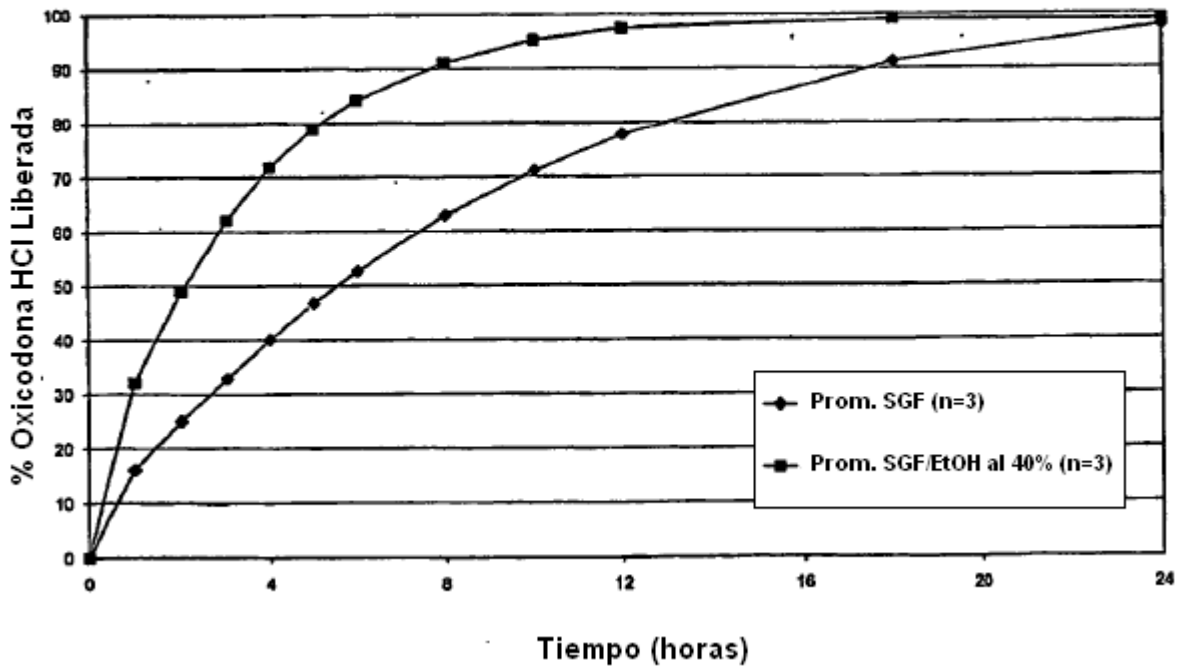


Figura 14-1b

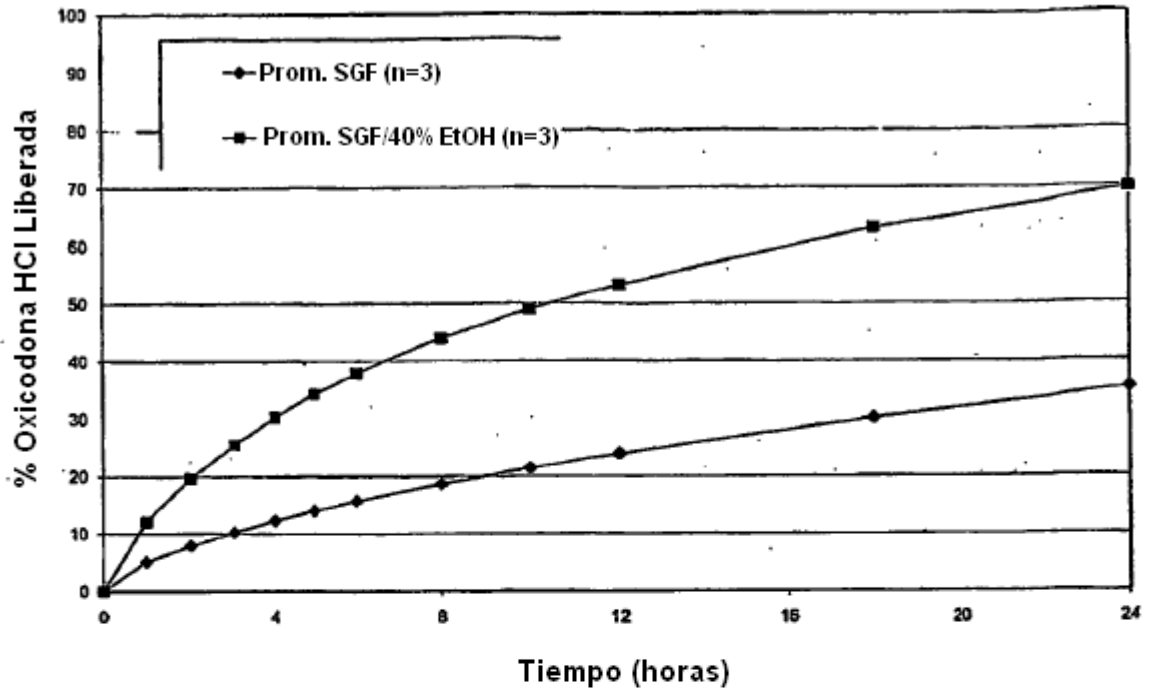


Figura 14-1c

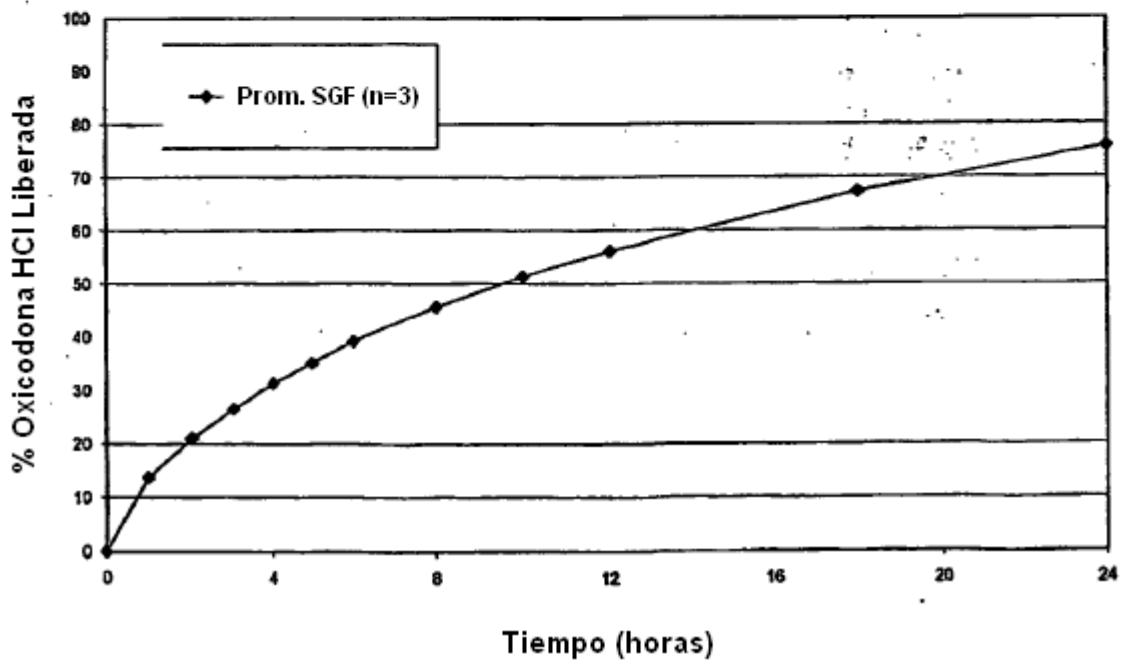


Figura 14-2

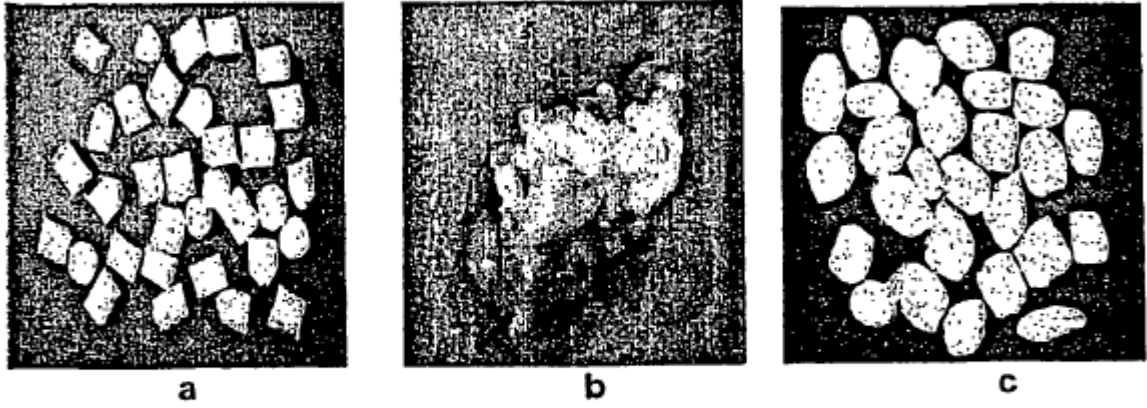


Figura 14-3

