

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 278**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/IB2012/002681**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13084059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12813099 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2787978**

54 Título: **Formas farmacéuticas de dosificación que comprenden poli (ϵ -caprolactona) y óxido de polietileno**

30 Prioridad:

09.12.2011 US 201161569193 P

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

24.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MULEY, SHEETAL

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 603 278 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 (ϵ -caprolactona) y óxido de polietileno

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a la alteración de formas farmacéuticas de dosificación resistentes que incluyen un agente activo, y a procesos de fabricación, usos de éstas, y métodos de tratamiento correspondientes con éstas.

Antecedentes de la invención

10 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 agente activo, por ejemplo, analgésico opioide, puede ser más potente cuando se administra parenteralmente comparado con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden alterarse para proporcionar el agente activo, por ejemplo, el analgésico opioide, contenido en ellas para uso ilícito.

15 Las formulaciones de analgésico opioide de liberación prolongada se trituran algunas veces, 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.

Las formas de dosificación de liberación prolongada que pueden liberar una parte del agente activo 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.

20 Continúa existiendo una necesidad en la técnica de formas farmacéuticas de dosificación de liberación prolongada que comprenden un agente activo que resistan el uso ilícito. En particular, continúa existiendo una necesidad de formas farmacéuticas de dosificación de liberación prolongada que comprenden un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, con resistencia a la trituración y/o sin que las propiedades de liberación del agente activo cambien significativamente cuando está en contacto con el alcohol.

25 [WO 2010/032128 (A1) se refiere a formas farmacéuticas de dosificación, por ejemplo, a formas farmacéuticas de dosificación que comprenden poli (ϵ -caprolactona), y a procesos de fabricación, usos, y métodos de tratamiento con éstas, en particular, a 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 (ϵ -caprolactona), y al menos un agente activo.

30 US 2007/014846 (A1) se refiere a composiciones farmacéuticas en forma particulada o en formas de dosificación sólidas que comprenden una combinación de fenofibrato y el inhibidor de HMG CoA reductasa atorvastatina o una sal farmacéuticamente activa de ésta, que, después de administración oral, proporciona un valor relativo de AUC₀₋₂₄ (AUCácido fíbrico/AUCatorvastatina) de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 10.000. Las composiciones sólidas se fabrican sin ninguna necesidad de adición de agua o medio acuoso.

35 DE10 2005 005446 (A1) se refiere a una forma de dosificación que comprende una sustancia fisiológicamente activa (A) con al menos liberación parcialmente sostenida; opcionalmente, uno o más excipientes fisiológicamente aceptables (B); y un polímero sintético o natural (C); en la que la forma de dosificación presenta una resistencia a la trituración de al menos 400 N.

Objetos y resumen de la invención

40 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, que es resistente a la alteración.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, que es resistente a la trituración.

45 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, que es resistente a la extracción con alcohol.

50 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, que es resistente a la trituración y resistente a la extracción con alcohol.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opioide, en una formulación

de matriz de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se fabrica por un proceso continuo, por ejemplo, por un método de extrusión por fusión, que es resistente a la trituración y/o resistente a la extracción con alcohol.

5 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende un agente activo, por ejemplo, un analgésico opiode, en una formulación de matriz de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se fabrica por un proceso continuo, por ejemplo, por un método de extrusión por fusión, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada incluye poli(ε-caprolactona) y óxido de polietileno y es resistente a la extracción con alcohol.

10 Estos objetos y otros se consiguen por la presente invención, que, según un aspecto, se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla al menos:

(1) al menos una poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y

15 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y

(3) al menos un agente activo.

Según un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla al menos:

20 (1) al menos una poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y

(3) al menos un agente activo.

25 en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se moldea por un método de extrusión por fusión.

Según un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla al menos:

30 (1) al menos una poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y

35 (3) 5 mg a 500 mg de hidroclicloruro de oxicodona; y en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución in-vitro del agente activo, cuando se mide por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% (en peso) de agente activo liberado después de 30 minutos, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% (en peso) de agente activo liberado después de 60 minutos, de aproximadamente 30% a aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 120 minutos, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 240 minutos, y de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 360 minutos.

40 Según un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada en la forma de un comprimido, un supositorio o multi-particulados, que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla al menos:

45 (1) al menos una poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y

50 (3) al menos un agente activo seleccionado de analgésicos opioides; y en la que el comprimido, un supositorio o los multi-particulados proporcionan 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 30 minutos de disolución que no se desvía 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

Según un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla al menos:

(1) al menos una poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y

(3) al menos un agente activo seleccionado de analgésicos opioides; y en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 60 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 80% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

Según realizaciones preferidas, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada.

Dentro del significado de esta invención, el término "liberación prolongada" se refiere a productos que proporcionan una liberación del agente activo de menos de 100% después de 60 minutos *in vitro* cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C.

Dentro del significado de esta invención, el término "liberación inmediata" se refiere a productos que proporcionan una liberación del agente activo de al menos 100% en 60 minutos *in vitro* cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C.

Dentro del significado de esta invención, el término "forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada", en particular, "forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada", se refiere a la forma de administración que comprende una dosis unitaria del agente activo en forma de liberación prolongada, es decir, en una formulación de matriz de liberación prolongada, y opcionalmente otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica, tales como un recubrimiento protector o un recubrimiento adicional de liberación prolongada o una cápsula y semejantes, y opcionalmente cualesquiera otras características o componentes adicionales que se usan en las formas de dosificación. A no ser que se indique específicamente, el término "forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada", en particular, "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 o un supositorio. La "forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada", en particular, la "forma farmacéutica de dosificación oral sólida 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.

Dentro del significado de esta invención, el término "formulación de matriz de liberación prolongada" se refiere a la forma sólida moldeada de una mezcla que comprende al menos un agente activo y al menos una poli(ε-caprolactona) y al menos un óxido de polietileno. La forma puede ser un comprimido o multiparticulados, o un supositorio. La "formulación de matriz de liberación prolongada" puede comprender opcionalmente más de estos dos componentes, concretamente uno o más agentes activos adicionales y/o retardantes adicionales y/o otros materiales y/o otros adyuvantes y/o aditivos convencionales en la técnica.

Dentro del significado de esta invención, el término "retardante" se refiere a un componente que contribuye a la prolongación de la velocidad de disolución del agente activo presente en la formulación de matriz de liberación prolongada cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C. La poli(ε-caprolactona) y el óxido de polietileno como se describe en la presente memoria son retardantes dentro del significado de la presente invención.

Dentro del significado de esta invención, el término "agente activo" se define como una sustancia farmacéuticamente activa, que incluye sin limitación opioides, en particular analgésicos opioides, pero también antagonistas opioides puros que no proporcionan efecto analgésico. Los opioides usados según la 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 el término "agente activo" incluya tanto los isómeros geométricos E como Z. Se pretende que todos los tautómeros de cualquiera de dichos compuestos también estén englobados por la presente invención.

Dentro del significado de esta 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, y también combinaciones de agonistas opioides y antagonistas opioides que proporcionan un efecto analgésico.

- 5 Dentro del significado de esta invención, 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).

- 10 Dentro del significado de esta invención, el término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Dentro del significado de esta invención, el término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se puede superponer sobre 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 un grado determinado y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada el mismo grado pero en la dirección opuesta.

- 15 Dentro del significado de esta invención, el término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

Dentro del significado de esta invención, el término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

- 20 Dentro del significado de esta invención, el término "antagonista opioide" incluye compuestos únicos y combinaciones de compuestos seleccionados del grupo de antagonistas de receptor que actúan al menos parcialmente en receptores opioides, pero que no proporcionan un efecto analgésico.

- 25 El término "poli(ϵ -caprolactona)" puede abreviarse, para el propósito de la invención, por PCL y se refiere a un homopolímero de PCL. El peso molecular de poli(ϵ -caprolactona) para el propósito de la presente invención se refiere a un peso molecular promedio en número. El peso molecular de hasta aproximadamente 10.000 se define por un peso molecular determinado usando la viscosidad a 25 grados Celsius. El peso molecular por encima de 10.000 y hasta 80.000 se define por un peso molecular determinado usando el índice de fluidez. El peso molecular por encima de 80.000 se define por un peso molecular determinado usando la viscosidad inherente a 25 grados Celsius medida por un método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo. También se considera que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de hasta 80.000 según la definición cuando
- 30 tiene un peso molecular de hasta 80.000 según la viscosidad inherente cuando se determina por el método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo. La poli(ϵ -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^oC. La poli(ϵ -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^oC y 2,16 kg. La poli(ϵ -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^oC y 44 psi. La poli(ϵ -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^oC y 44 psi. La poli(ϵ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 78.000 cuando la viscosidad inherente es 1,04 dl/g a 25^oC cuando se determina por el método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo a una concentración de 0,1 g/dl. La poli(ϵ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 98.000 cuando la viscosidad inherente es 1,24 dl/g a 25^oC cuando se determina por el método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo a una concentración de 0,1 g/dl. La poli(ϵ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 107.000 cuando la viscosidad inherente es 1,33 dl/g a 25^oC cuando se determina por el método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo a una concentración de 0,1 g/dl. La poli(ϵ -caprolactona) se considera que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de 154.000 cuando la viscosidad inherente es 1,80 dl/g a 25^oC cuando se determina por el método de viscosímetro capilar Ubbelohde en cloroformo a una concentración de 0,1 g/dl.

- 50 El término "óxido de polietileno" puede abreviarse, para el propósito de la invención, por PEO y se refiere a un homopolímero de PEO. El peso molecular de óxido de polietileno, para el propósito de la presente invención, se refiere a un peso molecular promedio en peso. 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 promedio en peso 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^oC muestra un intervalo de viscosidad de 30-50 mPa s (cP). El óxido de polietileno se considera que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de 900.000
- 55 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^oC muestra un intervalo de viscosidad de 8.800-17.600 mPa s (cP). 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^oC 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).

Dentro del significado de esta invención, el término "multi-particulados" se refiere a una posible forma de la formulación de matriz de liberación prolongada que requiere al menos dos unidades individuales en la forma de dosificación. En comparación con un comprimido, que incluye una dosis no dividida de agente activo, los multi-particulados incluyen una dosis dividida de agente activo en la forma de dosificación.

Dentro del significado de esta invención, los términos "tratado con calor", "tratamiento con calor", y semejantes se refieren a un proceso que incluye al menos una etapa de someter a la poli(ε-caprolactona), u óxido de polietileno, o la mezcla que comprende al menos un agente activo y/o al menos una poli(ε-caprolactona) y/o al menos un óxido de polietileno, o la formulación de matriz de liberación prolongada, a una temperatura elevada.

Dentro del significado de esta invención, el término "curado" se refiere a un proceso por el que en primer lugar la mezcla se moldea para formar la formulación de matriz de liberación prolongada, y después la formulación de matriz de liberación prolongada se somete a una temperatura elevada.

Dentro del significado de esta invención, el término "temperatura elevada" se refiere a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de la poli(ε-caprolactona) y/o óxido de polietileno. Según algunas realizaciones, la temperatura elevada es al menos aproximadamente 60°C, o al menos aproximadamente 65°C, o al menos aproximadamente 70°C, o al menos aproximadamente 80°C, o varía de aproximadamente 60°C a aproximadamente 105°C, o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 105°C, o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 105°C, o de aproximadamente 80°C a aproximadamente 105°C, o de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C.

Dentro del significado de esta invención, el término "formado por fusión" se refiere a un proceso en el que la mezcla se moldea mientras está siendo sometida simultáneamente a temperatura elevada. Esto incluye que la mezcla sea sometida a temperatura elevada antes del moldeo y se moldea mientras todavía está suficientemente caliente. Incluye, sin estar limitado a, moldeo por extrusión por fusión, moldeo por moldeo, moldeo por moldeo por inyección y moldeo por compresión directa con la aplicación simultánea de temperatura elevada.

Dentro del significado de esta invención, el término "extrusión por fusión" se refiere a un proceso mediante el cual el material se mezcla, al menos se funde parcialmente y después se fuerza a través de un troquel bajo condiciones controladas.

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

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

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 componentes que comprenden la forma de dosificación y comprimir la mezcla seca para formar físicamente 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).

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.

- 5 Dentro del significado de esta invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la alteración" cuando la forma de dosificación respectiva resiste el uso ilícito, por ejemplo, cuando la forma de dosificación resiste la trituración y/o resiste la extracción con alcohol como se define en la presente memoria.

10 Dentro del significado de esta invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la extracción con alcohol" cuando la forma de dosificación respectiva cumple al menos la condición de que se 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, que se caracteriza porque la cantidad en porcentaje de activo liberado a 30 minutos de disolución 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.

- 15 Dentro del significado de esta invención, el término "fluido gástrico simulado" (SGF) se refiere a fluido gástrico simulado sin enzimas y sin lauril sulfato de sodio. El término "fluido gástrico simulado que comprende etanol al 40%" se refiere a SGF con etanol al 40% y sin enzimas y sin lauril sulfato de sodio.

20 Dentro del significado de esta invención, las formas de dosificación se consideran como "resistentes a la trituración" cuando la forma de dosificación respectiva cumple al menos la condición de que al menos aproximadamente el 85% de la cantidad inicial de la forma de dosificación se retiene por una malla #30 después de la trituración durante 10 segundos en un molinillo de café, por ejemplo, un molinillo de café Krups™ tipo 203.

Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 a Fig. 6 representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 1 a 6 como se describe más adelante.

- 25 La Fig. 7a y 8a representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 7 y 8, en los que las muestras se recogen después del primer paso por el extrusor (Paso 1).

La Fig. 7b y 8b representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 7 y 8, en los que las muestras se recogen después del segundo paso por el extrusor (Paso 2).

La Fig. 7c y 8c representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 7 y 8, Paso 1 y Paso 2 en comparación.

- 30 La Fig. 9a representa los perfiles de disolución de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 9 de aproximadamente 1 mm de diámetro.

La Fig. 9b representa los perfiles de disolución de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 9 (Paso 2) con varios tamaños de grano.

La Fig. 10 a Fig. 14 representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 10 a 14.

- 35 La Fig. 15a representa los perfiles de disolución de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 15 con tamaños de grano de aproximadamente 1,3 mm de diámetro a diferentes tiempos de muestreo durante la extrusión por fusión.

La Fig. 15b representa los perfiles de disolución de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 15 con varios tamaños de grano.

La Fig. 16 a Fig. 18 representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 16 a 18.

- 40 La Fig. 19 a Fig. 25 representan los perfiles de disolución de los Ejemplos 19 a 41.

La Fig. 26a a Fig. 26f muestran imágenes representativas de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 16 antes y después de la molienda.

La Fig. 27a a Fig. 27e muestran imágenes representativas de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 17 antes y después de la molienda.

- 45 La Fig. 28a a Fig. 28c muestran imágenes representativas de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) del Ejemplo 18 antes y después de la molienda.

Descripción detallada**Formulación**

Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende al menos:

- 5 (1) al menos una poli(ϵ -caprolactona)
- (2) al menos un óxido de polietileno, y
- (3) al menos un agente activo.

10 Según determinadas realizaciones de la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada comprende al menos una poli(ϵ -caprolactona) con un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 40.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 43.000 a aproximadamente 200.000, o más de 43.000, o de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 60.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 200.000, o más de 75.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 80.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 85.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 90.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 105.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 110.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 120.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 130.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 140.000 a aproximadamente 200.000.

20 Según determinadas realizaciones de la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada el contenido global de poli(ϵ -caprolactona) es al menos aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 85% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 75% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada. Según determinadas realizaciones de la invención, el contenido global de poli(ϵ -caprolactona) es menos de 50% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

30 Según determinadas realizaciones de la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada el contenido global de poli(ϵ -caprolactona) descrito en el párrafo [0064] es al menos aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 85% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, o de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso, o de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 75% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada. Según determinadas realizaciones de la invención, el contenido global de la poli(ϵ -caprolactona) descrito en el párrafo [0064] es menos de 50% 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 un óxido de polietileno con un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, o de aproximadamente 40.000 a menos de 1.000.000, o de aproximadamente 50.000 a menos de 1.000.000, o de aproximadamente 80.000 a menos de 1.000.000, o de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 950.000, o de aproximadamente 600.000 a aproximadamente 950.000, o de aproximadamente 700.000 a aproximadamente 950.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 950.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 400.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 300.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 200.000.

Según determinadas realizaciones, en las que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de más de 43.000 o más de 80.000, la formulación comprende óxido de polietileno con un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 1.000.000 a 10.000.000.

50 Según determinadas realizaciones de la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada el contenido global de óxido de polietileno es al menos aproximadamente 10% en peso, o al menos aproximadamente 13% en peso, o al menos aproximadamente 15% en peso, o al menos aproximadamente 20% en peso, o al menos aproximadamente 25% en peso, o al menos aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 13% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de

aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 35% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

5 Según determinadas realizaciones de la invención, el agente activo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada, o al menos aproximadamente 12,5% en peso, o al menos aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 12,5% en peso a aproximadamente 25% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

Retardantes adicionales

10 Según determinadas realizaciones de la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada están presentes retardantes adicionales, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso.

15 Los retardantes adicionales útiles en la presente invención además de poli(ϵ -caprolactona) y óxido de polietileno incluyen, pero no están limitados a, hidrocarburos de cadena larga (C_8 - C_{50}) sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres de polietileno glicol de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Según determinadas realizaciones preferidas, se usa behenato de glicerilo.

20 Según la invención, en la formulación de matriz de liberación prolongada pueden estar presentes retardantes adicionales en una cantidad de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 7% en peso, o de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

Forma de dosificación

25 Según la invención, la formulación de matriz de liberación prolongada de la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada está en la forma de un único comprimido, o está en la forma de multi-particulados o en la forma de un supositorio. El diámetro de los multi-particulados está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm, o de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2mm. Los multi-particulados también pueden estar en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm, e incluyen formas de dosificación conocidas en la técnica como minitabs. Según determinadas realizaciones de la invención, los multi-particulados se ponen en una cápsula o se forman en un comprimido que se disgrega en los multi-particulados cuando se pone en contacto con los fluidos gástricos. Según la invención, la velocidad de liberación global puede ajustarse variando el tamaño final de la formulación de matriz de liberación prolongada, por ejemplo, los multi-particulados o el comprimido sometido a disolución.

35 Según la invención, la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada es preferiblemente una forma de dosificación oral. Según determinadas otras realizaciones de la invención, la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada es un supositorio.

Agente activo

El agente activo usado según la invención puede ser cualquier agente activo como conoce el experto en la técnica. En particular, el agente activo es una sustancia que está sometida a abuso, tal como opioides, tranquilizantes y otros narcóticos, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), allprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfeparamona), (+-)-[alfa]-metil-fenetilamina (anfetamina), 2-[alfa]-metilfenetilamino-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5[alfa]-epoxi-7[alfa]([S]-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil)-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfino-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-3-il)-dimetilcarbamato (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-pseudoefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2-ilamina-4-óxido (clorodiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepina-2(3H)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepina-6(5H)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3[beta]-benzoiloxi-2[beta]([1alfa](H,5[alfa]H)-tropancarboxilato] (cocaína), 4,5[alfa]-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfino-6[alfa]-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitál), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (delorazepam), desomorfinina, dextromoramina, propionato de (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropilo) (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (diazepam), 4,5[alfa]-epoxi-3-metoxi-17-metil-6[alfa]-morfino-6[alfa]-ol (dihidrocodeína),

4,5[alfa]-epoxi-17-metil-3,6[alfa]-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato] de etilo (loflazepato de etilo), 4,5[alfa]-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfineno-6[alfa]-ol (etilmorfina), etonitazeno, 4,5[alfa]-epoxi-7[alpha]-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorborman-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-(1-metil-fenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-([alfa]-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolil[3,2-d][1,4]benzodiazepina-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5[alfa]-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5[alfa]-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidroxipetidina, isometadona, hidroximetil morfina, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepina-4,7(6H)-diona (quetazolam), 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (quetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetil-amino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepina-1(4H)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)-[alfa]-metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfolina, N,[alfa]-dimetilfenetilamina (metanfetamina), (O)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metilpriion), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidril-sulfenil)-acetamida (modafinil), 4,5[alfa]-epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6[alfa]-diol (morfina), mirofina, (+)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10[alfa]-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-9(6[alfa]H)-ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, la exudación de plantas que pertenecen a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (oxazepam), (cis-trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolol[3,2-d][1,4]benzodiazepina-6-(5H)-ona (oxazolam), 4,5[alfa]-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas que pertenecen a las especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*), *papaveretum*, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidina carboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), [alfa],[alfa]-dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (pinazepam), [alfa]-(2-piperidil)benzidril alcohol (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinetil)-N-(2-piridil)propionamida, {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo (remifentanilo), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secbarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}-propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina-2(3H)-ona (tetrazepam), (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) de etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1R,2R)-3-(2-dimetilamino)metil-4-(p-fluoro-benciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, 2-(4-isobutoxi-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilamino-metil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-21,4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico y para los compuestos estereoisoméricos correspondientes, los derivados correspondientes de éstos en cada caso, en particular los ésteres o éteres, y los compuestos fisiológicamente aceptables de éstos en cada caso, en particular las sales y solvatos de éstos.

Según realizaciones preferidas específicas, el agente activo es un opioide, en particular un analgésico opioide.

Los analgésicos opioides útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, beclitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramide, 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, norpiperona, 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, y mezclas de cualquiera de los anteriores. Los analgésicos opioides preferidos incluyen codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

En determinadas realizaciones, el analgésico opioide es oxycodona, hidromorfona u oximorfona, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, tal como, por ejemplo, la sal hidrocloreto. La forma de dosificación puede comprender de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloreto de oxycodona, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocloreto de hidromorfona, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloreto de oximorfona. Si se usa la base libre, u otras sales, solvatos o hidratos, pueden usarse cantidades equimolares.

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, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oxycodona, o una cantidad equimolar de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o de 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, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oximorfona, o una cantidad equimolar de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o de 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 hidrocloreto de hidromorfona, o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero no limitado a hidratos y solvatos o de la base libre.

La presente invención descrita en la presente memoria se pretende específicamente que englobe el uso de un analgésico opioide en cualquier sal farmacéuticamente aceptable de éste. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, 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 dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y semejantes.

La presente invención descrita en la presente memoria se pretende específicamente que englobe el uso de hidrocloreto de oxycodona, preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloreto de oxycodona, más preferiblemente presente en una cantidad de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oxycodona, o en una cantidad de más de 15% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada, y preferiblemente con un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, preferiblemente menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 1 ppm.

Los documentos de patente siguientes, Solicitud de Patente Publicada PCT WO 2005/097801 A1, Patente US No. 7.129.248 B2 y Solicitud de Patente Publicada US 2006/0173029 A1 describen procesos para preparar hidrocloreto de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, preferiblemente menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, más preferiblemente menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,5 ppm o aproximadamente 0,25 ppm.

La invención descrita en la presente memoria se pretende específicamente que englobe el uso de hidrocloreto de oximorfona, preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocloreto de oximorfona, más preferiblemente presente en una cantidad de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg ó 160 mg de hidrocloreto de oximorfona.

La presente invención descrita en la presente memoria se pretende específicamente que englobe el uso de hidrocioruro de hidromorfona, preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocioruro de hidromorfona, más preferiblemente presente en una cantidad de 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 hidrocioruro de hidromorfona.

Los antagonistas opioides útiles en la invención, bien solos o en combinación con un agonista opioide, incluyen, pero no están limitados a, naloxona, naltrexona y nalmefeno, las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Según determinadas realizaciones, el hidrocioruro de naltrexona puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocioruro de naltrexona, más preferiblemente presente en una cantidad de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg ó 60 mg de hidrocioruro de naltrexona o en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

Según determinadas realizaciones, los antagonistas opioides son útiles en combinación con agonistas opioides, por ejemplo, se usa una combinación de oxycodona HCl y naloxona HCl en una proporción en peso de aproximadamente 2:1. Los ejemplos de los pesos reales de oxycodona HCl:naloxona HCl en miligramos en cada dosis unitaria son 5:2,5, 10:5, 20:10, 30:15, 40:20, 60:30, 80:40, 100:50, 120:60, y 160:80.

En determinadas otras realizaciones, pueden usarse agentes terapéuticamente activos adicionales según la invención, bien en combinación con opioides o en lugar de los 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 canabinoides, incluyendo todas las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, la invención está dirigida al uso de inhibidores de Cox-2 como agentes activos, en combinación con analgésicos opioides o en lugar de analgésicos opioides; por ejemplo, el uso de un inhibidor de Cox-2 tal como meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido), como se describe en la Solicitud de Patente U.S. No. de Serie 10/056.347 y 11/825.938; nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), como se describe en la Solicitud de Patente U.S. No. de Serie 10/056.348; celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida), como se describe en la Solicitud de Patente U.S. No. de Serie 11/698.394; nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida), como se describe en la Solicitud de Patente 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 la Solicitud de Patente 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 benzodiazepinas, barbituratos o estimulantes tales como anfetaminas. Éstas pueden formularse como agentes activos únicos, o combinados con sus antagonistas respectivos.

Método de fabricación

Según la invención, la forma de dosificación se trata con calor. El tratamiento con calor según la invención incluye una etapa que comprende la aplicación de temperatura elevada como se ha definido anteriormente.

Según determinadas realizaciones, la forma de dosificación se moldea sin la aplicación de una temperatura elevada y después se cura a una temperatura elevada. En determinadas de dichas realizaciones, la formulación de matriz de liberación prolongada puede moldearse por compresión directa. La forma de dosificación también puede formarse por fusión. Las formas de dosificación formadas por fusión incluyen formas de dosificación en las que la formulación de matriz de liberación prolongada se moldea por un método de extrusión por fusión, o por un método de fundición, o por un método de moldeo por inyección, o por compresión directa sin la aplicación simultánea de temperatura elevada.

Según un aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según la invención y como se describe anteriormente con detalle que comprende las etapas de:

1. combinar al menos una poli(ϵ -caprolactona), al menos un óxido de polietileno, al menos un agente activo, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes para formar una mezcla;
2. alimentar la mezcla de la etapa 1 en un dispensador volumétrico de único tornillo;
- 5 3. dosificar la mezcla del dispensador en un extrusor de doble tornillo y procesar la mezcla a temperatura elevada en hebras;
4. tomar las hebras de la etapa 3 del extrusor y enfriar las hebras;
5. peletizar las hebras enfriadas de la etapa 4 cortándolas en gránulos; o proporcionar tiras cortando las hebras enfriadas de la etapa 4 en cortes de comprimido con una cuchilla;
- y opcionalmente
- 10 6. dosificar los gránulos de la etapa 5 en un extrusor de doble tornillo y procesarlos a temperatura elevada en hebras;
7. Tomar y enfriar las hebras;
8. Peletizar las hebras enfriadas cortándolas en gránulos.

15 Según un determinado aspecto preferido de la invención, en la etapa 1 se usa la poli(ϵ -caprolactona) en la forma de copos o material molido $\leq 840 \mu\text{m}$.

Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según la invención y como se describe anteriormente con detalle que comprende las etapas de:

- 20 1. mezclar al menos un óxido de polietileno, al menos un agente activo y opcionalmente otros ingredientes, excepto la al menos una poli(ϵ -caprolactona), para formar una primera composición;
2. alimentar la primera composición de la etapa 1 en una primera tolva de un primer dispensador volumétrico equipado con un primer ensamblaje de único tornillo;
- 25 3. alimentar la poli(ϵ -caprolactona) como una segunda composición en una segunda tolva de un segundo dispensador volumétrico equipado con un segundo ensamblaje de tornillo mayor que el primer ensamblaje de tornillo;
4. calibrar la velocidad de alimentación de los dos dispensadores según la proporción relativa de la primera y segunda composiciones para obtener una velocidad de alimentación total de, por ejemplo, 25 g/min;
5. dosificar la primera y segunda composiciones en un extrusor de doble tornillo y procesar el extrudado resultante a temperatura elevada en hebras;
- 30 6. tomar y enfriar las hebras de la etapa 5; y
7. peletizar las hebras enfriadas de la etapa 6 cortándolas en gránulos.

Características de liberación

35 Según la invención, 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, de aproximadamente 12,5% a aproximadamente 55% (en peso) de agente activo liberado después de 60 minutos, de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 120 minutos, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 240 minutos, y de aproximadamente 55% a aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 360 minutos.

40 Según la invención, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución in-vitro del agente activo, cuando se mide por el Método de la Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% (en peso) de agente activo liberado después de 30 minutos, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% (en peso) de agente activo liberado después de 60 minutos, de aproximadamente 30% a aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 120 minutos, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 240 minutos, y de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 360 minutos.

Características de resistencia al alcohol

Según 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C,

5 caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 30 minutos de disolución que no se desvía más de 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 (SGF) a 37°C sin etanol, preferiblemente no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

10 Según 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 60 minutos de disolución que no se desvía más de 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 (SGF) a 37°C sin etanol, preferiblemente no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

15 Según 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 120 minutos de disolución que no se desvía más de 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 (SGF) a 37°C sin etanol, preferiblemente no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

20 Según 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 240 minutos de disolución que no se desvía más de 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 (SGF) a 37°C sin etanol, preferiblemente no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

30 Según 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37°C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 360 minutos de disolución que no se desvía más de 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 (SGF) a 37°C sin etanol, preferiblemente no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37°C sin etanol.

Características de trituración

35 La resistencia a la trituración se mide según el procedimiento siguiente:

1. Un comprimido o multi-particulados extruidos por fusión (MEM) equivalente a una dosis se añadió a la cámara de molienda de acero inoxidable de un molinillo Krups™ (por ejemplo, molinillo de café Krups™ tipo 203).

2. El material de molió en intervalos de 10 segundos hasta un total de 60 segundos mientras se monitorizaba el tiempo transcurrido usando un cronómetro.

40 3. El material que se retuvo, y que pasó a través de una malla #30 (600 µm) después de cada ronda de molienda, se pesó y el peso se registró. El material se volvió a poner en el molinillo para la siguiente ronda de molienda. Los materiales retenidos en la malla y los que pasaron a través de la malla también se evaluaron visualmente usando un estéreomicroscopio.

45 Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 10 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 85%, preferiblemente al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

50 Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 20 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 75%, preferiblemente al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

55 Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 30 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 65%, preferiblemente al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

5 Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 40 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 60% de la cantidad inicial de la forma de dosificación, preferiblemente al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 50 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 55%, preferiblemente al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

10 Según la invención, la forma de dosificación se caracteriza adicionalmente proporcionando, después de trituración durante 60 segundos en un molinillo de café, una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 45%, preferiblemente al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.

15 **Método de tratamiento**

Según un aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento en el que la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, en particular la forma farmacéutica de dosificación oral sólida de liberación prolongada según la invención, y como se describe anteriormente con detalle, se administra para tratamiento del dolor a un paciente que lo necesita, en la que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.

Los ejemplos de dolor que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, dolor agudo o crónico, tal como dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor de parto, dolor por infarto de miocardio, dolor pancreático, dolor de cólico, dolor post-operatorio, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor artrítico, y dolor asociado con una enfermedad periodontal, incluyendo gingivitis y periodontitis, dolor asociado con enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitado a, rechazo de trasplante de órganos; daño por reoxigenación que resulta de trasplante de órganos (véase Grupp *et al.*, "Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts", *J Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) incluyendo, pero no limitado a, trasplante del corazón, pulmón, hígado, o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con resorción ósea incrementada; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como asma, síndrome de distrés respiratorio de adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias de los ojos, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveitis, oftalmítis y endoftalmítis simpática; enfermedad inflamatoria crónica de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus tipo I y tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero no limitado a, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglucémico-hiperosmolar no cetónico, úlceras en los pies, problemas de articulaciones, y una complicación de la piel o membrana mucosa (tal como una infección, una espinilla, una infección por *Candida* o necrobiosis lipoidica diabetorum), vasculitis de complejo inmune, y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedad inflamatoria del corazón, tal como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arteriosclerosis; así como varias otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, fallo hepático crónico, trauma cerebral o de la médula espinal, y cáncer. El dolor asociado con enfermedad inflamatoria que puede ser, por ejemplo, una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificado por choque por gram-positiva o gram-negativa, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia del cáncer en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citoquinas pro-inflamatorias. Dicho choque puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer; dolor asociado con daño nervioso (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado patológico heterogéneo con una etiología que no está clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente a partir de daño en el tejido nervioso central o periférico. Los síndromes incluyen dolor asociado con daño en la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor de la extremidad fantasma, causalgia, y distrofia de reflejo simpático y dolor de la parte inferior de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo ya que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen las sensaciones anormales de dolor que pueden describirse como dolor espontáneo, quemadura superficial continua y/o dolor profundo. El dolor puede evocarse por hiperalgesia al calor, frío, y estímulo mecánico, o por alodinia al calor, frío, o estímulo mecánico. El dolor neuropático crónico puede estar causado por daño o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero no está limitado a, dolor de trauma de nervios periféricos, infección por virus de

- herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidad, y vasculitis. El dolor neuropático también puede estar causado por daño nervioso de alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias de vitaminas. El ictus (espinal o cerebral) y el daño en la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de la compresión por el crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, cerebro, o médula espinal. Además, los tratamientos del cáncer, incluyendo quimioterapia y terapia de radiación, pueden causar daño nervioso. El dolor neuropático incluye pero no está limitado a, el dolor causado por daño nervioso tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

Uso

- 10 Según un aspecto, la invención se refiere a un uso de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000 en la formulación de matriz de liberación prolongada en una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada también comprende un agente activo y poli(ε-caprolactona) para impartir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la extracción con alcohol.
- 15 Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un uso de poli(ε-caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000 en la formulación de matriz de liberación prolongada en una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada también comprende un agente activo y óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000 para impartir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la trituración.

Ejemplos

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

Procedimientos generales

Método de disolución e instrumentación

- 25 Aparato - USP Tipo 1 (cestas), 100 rpm a 37^oC.
Medios - 900 ml de fluido gástrico simulado, ó 900 ml de fluido gástrico simulado con etanol al 40%.
Dispositivo de muestreo automatizado de disolución equipado con o sin sondas de muestreo residentes, y filtros de fibra de vidrio de 1 µm de 25 mm en línea (Waters P/N WAT200818) o filtros de cánula de 10 µm (Hanson Research P/N 27-101-074)
- 30 Sistema de HPLC - Sistema de HPLC Waters Alliance 2690/2695 con detector de absorbancia UV-visible 2487 o detector de matriz de fotodiodos (PDA) 996
Equipo ultrasónico - Branson 8510
Viales de HPLC - vial con boca de rosca 12 x 32 mm y tapa de rosca
Sistema de filtración de fase móvil -
- 35 Ensamblaje de filtración HPLC, todo vidrio Ultra-ware de 47 mm, Kimble
Filtro de membrana de nilon-66 de 45 µm
Columna de HPLC y condiciones -
Waters Atlantis dC18 (3,0 x 250 mm, 5 µm)
Calentador de columna - Temperatura de la columna 60 C
- 40 Bomba de HPLC - Velocidad de flujo 1,0 ml/min
Detector UV - Longitud de onda 230 nm
Autoinyector - Volumen de inyección 10 µl
Tiempo de operación - 10 minutos
Parámetro de cuantificación - Área del pico

45

Ensayo de trituración

Equipo

Molinillo-Molinillo de café Krups™ Tipo 203, F2037051/86C-3108

Balanza - Mettler Toledo

5 Cronómetro - Extech Instruments

Fuente de luz - Schott EKE ACE 1, No. de Serie 145862,

Estéromicroscopio - Zeiss Stemi™ SV11 Apo, Diagnostic Instruments Inc.

Base de luz transmitida - Serie TLB6000, Modelo #TLB 6.1

10 Cámara - Spot Insight Firewire, 2 Megasample, Serie # - 235324, Modelo # 11.2 ColorMosaic™, Diagnostic Instruments Inc.

Software de operación - Spot Advanced, Versión 4.6.4.3, 1997-2006, Spot Software, Diagnostic Instruments Inc

Estándar de calibración - Estándares de aumento trazables NIST para luz

Microscopios, Referencia - Duke Scientific, Portaobjetos # 23, Lote # 17855, 2.022 $\mu\text{m} \pm 40 \mu\text{m}$

Calibración de la imagen fotográfica - SM 1.0 S1.0x a aumento S1.0x, 286 píxeles de sensor = 2,022 mm

15 **Parámetros de fotografía**

Ajuste de la lámpara - 90

Aumento - 1,0x

Controles de software - auto

Luz transmitida campo brillante, brillo-1,0, límite de ganancia-1,0, auto brillo - activado

20 Post procesamiento - neutro, gamma-0,70

Procedimiento del ensayo de trituración

1. Se pesaron multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de oxicodona HCl o naltrexona HCl equivalentes a una dosis de oxicodona o naltrexona y se añadieron a la cámara de molienda de acero inoxidable del molinillo Krups™.

25 2. El material se molió en intervalos de 10 segundos hasta un total de 60 segundos mientras se monitorizaba el tiempo transcurrido usando un cronómetro.

3. El material que se retuvo, y que pasó a través de una malla #30 (600 μm) después de cada ronda de molienda, se pesó y el peso se registró. El material se volvió a poner en el molinillo para la siguiente ronda de molienda.

4. El material retenido en la malla y el que pasó a través de la malla también se evaluaron visualmente usando un estéromicroscopio.

30 **Equipo de fabricación de extrusión por fusión**

Ejemplos 1-18:

Extrusor Micro-27 GGC (co-rotación)

Refrigerador Neslab (ajuste de temperatura 5⁰)

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

35 Alimentador volumétrico AccuRate™

Ensamblaje de tornillo en co-rotación

Transportador de 2,44 m Dorner (serie 2100)

Cuchillas flotantes ExAir

Balanzas

Peletizador Randcastle

Láser Mike

Ejemplos 19-41:

Extrusor Nano-16 25D con proporción DO/DI 1,18/1

5 4 zonas/cilindros de calentamiento

Diámetro de tornillo - 16 mm

Potencia de accionamiento - 1,12 kW

Ensamblaje de tornillo en co-rotación

Transportador de 3,66 m

10 Cuchillas flotantes ExAir

Balanzas

Alimentador de micro émbolo

Tornillo estándar

Barra de troquel 1,5 mm

15 Tobera 2,0 mm

Peletizador aguas abajo

Ejemplos 1-6

Composición

20 Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ε-caprolactona) para los ejemplos 1-6 se resumen en las Tablas I a III siguientes:

Tabla 1

Número de Ejemplo	1			2		
	Cantidad			Cantidad		
	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	20,0	40,0	100,0	20,0	40,0	100,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 98.000 (PC-12)	47,4	94,8	237,0	63,2	126,4	316,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	31,6	63,2	158,0	15,8	31,6	79,0
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	5,0	1,0	2,0	5,0
Behenato de glicerilo (Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
Total	100	200	500	100	200	500

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla II

Número de Ejemplo	3			4		
	Cantidad			Cantidad		
Ingrediente (Nombre Comercial)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	15,0	30,0	75,0	15,0	30,0	75,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 98.000 (PC-12)	67,2	134,4	336,0	50,4	100,8	252,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	16,8	33,6	84,0	33,6	67,2	168,0
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	5,0	1,0	2,0	5,0
Behenato de glicerilo (Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
Total	100	200	500	100	200	500

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla III

Número de Ejemplo	5			6		
	Cantidad			Cantidad		
Ingrediente (Nombre Comercial)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	20,0	40,0	100,0	20,0	40,0	75,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 98.000 (PC-12)	53,0	106,0	225,0	45,0	90,0	252,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	21,0	42,0	145,0	29,0	58,0	168,0
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	5,0	1,0	2,0	5,0
Behenato de glicerilo (Compritol 888)	5,0	10,0	25,0	5,0	10,0	25,0
Total	100	200	500	100	200	500

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

5 Procedimiento de fabricación

1. Mezclado: la oxicodona HCl, poli(ε-caprolactona) (usada tal como se obtiene del fabricante en la forma de copos de 0,5 a 4 mm sin procesamiento adicional), óxido de polietileno y BHT molido se cargaron en una bolsa LDPE (30,5 cm x 50,8 cm) y se mezclaron durante 30 s a 1 minuto, o hasta que fue visualmente homogénea, a temperatura ambiente.
- 10 2. Alimentación en el extrusor: los materiales mezclados en la Etapa 1 se añadieron a un dispensador volumétrico de único tornillo (AccuRate™) y su velocidad de alimentación se calibró a $25 \pm 0,5$ g/min.
3. Extrusión por fusión: la mezcla se dosificó en un extrusor de doble tornillo 27-Micro GGC con 10 zonas de calentamiento, equipado con un adaptador controlado principal y un troquel de tipo percha multi-orificio y se procesaron en hebras.
- 15 4. Enfriamiento: las hebras de la etapa 3 se tomaron en un transportador de 2,44 m equipado con 2 cuchillas flotantes y se enfriaron a temperatura ambiente.
5. Peletización: las hebras enfriadas de la etapa 4 se cortaron en gránulos de dimensiones 1 mm x 1 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz) - 7,0; rodillo de corte (Hz) - 13,4).
- 20 6. Proporcionar cortes: alternativamente, las hebras enfriadas de la etapa 4 se cortaron en cortes de comprimido con un diámetro de 10 mm y un grosor de 1-2 mm manualmente con una cuchilla.

La configuración de tornillo en co-rotación para los Ejemplos 1-6 se proporciona en la Tabla IV.

Tabla IV

Cantidad	Tipo Elemento Tornillo
EXTREMO ALIMENTADOR	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	TAPÓN HEX

Ejemplo 1

- 5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 1 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5
Tiempo (min)		0	5	7	18	23
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	39	40
Par de torsión del motor (%)		13	41	44	45	44
Presión de fusión (psi)		0	0	80	670	880
Temp. de fusión (°C)		101	98	95	95	100
Vacío (mbares)		002	002	-	-	-
Velocidad de alimentación (g/min)		26,4	26,4	26,4	26,4	26,4
Temperatura (°C)	Zona 1	10,6	11,6	11,9	12,3	12,9
	Zona 2	39,9	39,9	39,8	39,9	40,1
	Zona 3	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
	Zona 4	70,0	70,2	70,3	70,1	70,4
	Zona 5	80,0	80,0	79,8	80,1	80,0
	Zona 6	80,0	81,5	81,7	81,3	79,9
	Zona 7	90,0	90,0	89,9	90,0	90,0
	Zona 8	90,0	90,1	89,9	90,0	90,0
	Zona 9	90,1	90,1	90,0	90,1	90,1
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	94,1	91,9	88,2	89,01	92,8
	Troquel	90,2	90,2	90,3	85,0	82,7

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 1 y cortes de comprimido con un diámetro de 10 mm y un grosor de 1-2 mm se resumen en la Figura 1 y la Tabla 1a y 1b.

5 Tabla 1a

Cortes de 10 mm; conjunto de los intervalos de muestreo 1 y 2								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	26,9 (29,4)	42,0 (45,9)	63,6 (69,4)	84,8 (92,6)	90,2 (98,5)	91,6 (100,0)	91,7 (100,0)	91,7 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	28,0 (30,9)	44,4 (49,0)	67,5 (74,6)	88,1 (97,3)	89,6 (98,9)	90,3 (99,6)	91,1 (100,6)	90,6 (100,0)

Tabla 1b

Medio de disolución	MEM 1mm x 1 mm; conjunto de los intervalos de muestreo 3 a 5							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	59,8 (67,0)	81,5 (91,3)	88,9 (99,5)	89,1 (99,7)	89,3 (100,0)	89,4 (100,1)	89,4 (100,1)	89,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	51,5 (57,2)	74,9 (83,2)	87,9 (97,5)	90,5 (100,5)	89,1 (99,0)	90,0 (99,9)	90,4 (100,4)	90,1 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 1 se resumen en la Tabla 1c.

Tabla 1c

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 37-40)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,84 ± 0,21 x 1,22 ± 0,26	Peso (mg)	205,2	199,4	192,6	182,6	168,4	164,3	157,2
	% Reten	100,0	97,2	93,9	89,0	82,1	80,1	76,6
1,14 ± 0,08 x 1,27 ± 0,28	Peso (mg)	201,1	170,5	143,0	114,7	91,9	76,6	64,0
	% Reten	100,0	84,8	71,1	57,1	45,7	38,1	31,8

5

Ejemplo 2

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 2 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6
Tiempo (min)		0	6	11	18	22	27
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	40	30	30
Par de torsión del motor (%)		26	42	43	45	42	27
Presión de fusión (psi)		10	80	70	930	790	770
Temp. de fusión (°C)		94	102	95	101	97	99
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6
Temperatura (°C)	Zona 1	10,8	11,9	11,9	12,9	12,9	12,7
	Zona 2	37,7	38,4	39,3	39,8	39,8	39,9
	Zona 3	60,0	60,1	60,0	60,1	60,0	60,0
	Zona 4	70,1	70,3	69,6	70,5	70,7	69,2
	Zona 5	80,1	80,1	80,1	80,1	79,9	80,0
	Zona 6	80,1	81,5	78,0	81,2	81,5	77,9
	Zona 7	90,1	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 8	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	89,9
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,1	90,0	90,0	90,0
	MGA	88,5	94,2	88,2	94,0	90,5	91,3
	Troquel	80,6	83,2	80,1	85,0	85,4	86,4

Nota: NU - No usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 2 se resumen en la Figura 2 y la Tabla 2a.

Tabla 2a

Medio de disolución	MEM 1 mm x 1 mm; gránulos en bruto mezclados							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	35,9 (39,8)	56,5 (62,5)	77,3 (85,6)	88,4 (97,8)	90,0 (99,6)	90,6 (100,3)	90,4 (100,1)	90,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	35,9 (38,8)	56,2 (60,8)	76,1 (82,2)	87,5 (94,6)	89,6 (96,9)	91,2 (98,6)	92,6 (100,1)	92,5 (100,0)

5

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 2 se resumen en la Tabla 2b.

Tabla 2b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 34-42)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,85 ± 0,14 x 1,15 ± 0,26,	Peso (mg)	200,2	193,0	181,6	177,8	168,6	158,9	148,8
	% Reten	100,0	96,4	90,7	88,8	84,2	79,4	74,3
1,19 ± 0,18 x 1,43 ± 0,34,	Peso (mg)	203,0	190,9	181,7	174,7	164,6	162,1	154,7
	% Reten	100,0	94,1	89,5	86,1	81,1	79,9	76,2

Ejemplo 3

5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 3 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8
Tiempo (min)		0	3	7	12	17	19	26	31
Velocidad del tornillo (rpm)		30	30	30	30	29	45	45	45
Par de torsión del motor (%)		7	32	43	33	41	49	35	18
Presión de fusión (psi)		0	10	60	70	1.130	1.330	50	20
Temp. de fusión (°C)		98	93	97	93	98	96	94	99
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		25,2	25,2	25,2	25,2	25,2	25,2	25,2	25,2
Temperatura (°C)	Zona 1	35,0	35,0	35,3	35,7	35,7	36,0	36,5	36,6
	Zona 2	40,0	40,0	39,8	40,0	40,0	40,0	40,2	40,0
	Zona 3	59,9	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
	Zona 4	75,0	75,1	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0
	Zona 5	80,0	80,0	80,0	80,1	80,0	80,0	80,0	80,0
	Zona 6	80,0	80,2	80,9	79,9	80,0	80,0	80,7	80,0
	Zona 7	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 8	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	93,2	88,9	93,7	93,8	92,1	90,4	87,0	93,9
	Troquel	N/A	N/A	N/A	77,3	77,1	75,7	desactivado	desactivado

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 3 y cortes de comprimido con un diámetro de 10 mm y un grosor de 1-2 mm se resumen en la Figura 3 y las Tablas 3a y 3b.

Tabla 3a

MEM 1 mm x 1 mm; gránulos en bruto mezclados								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	40,8 (44,6)	64,8 (70,8)	84,3 (92,1)	90,4 (98,8)	91,3 (99,8)	91,5 (100,0)	91,5 (100,0)	91,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	41,0 (44,6)	67,1 (73,0)	86,5 (94,1)	91,2 (99,3)	91,8 (99,9)	92,4 (100,5)	92,0 (100,1)	91,9 (100,0)

Tabla 3b

Cortes de 10 mm; conjunto de los intervalos de muestreo 7 y 8								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)*							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	25,8 (28,7)	38,7 (43,0)	56,1 (62,3)	80,5 (89,4)	88,6 (98,5)	90,1 (100,2)	90,2 (100,3)	90,0 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	25,1 (26,9)	39,1 (41,8)	56,8 (60,7)	77,5 (82,9)	84,5 (90,4)	90,2 (96,6)	92,2 (98,6)	93,4 (100,0)

* n = 1 para los valores medidos en SGF.

5 Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 3 se resumen en la Tabla 3c.

Tabla 3c

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 38)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,13 ± 0,11 x 1,15 ± 0,20	Peso (mg)	202,9	202,4	195,4	187,9	177,8	176,6	172,2
	% Reten	100,0	99,8	96,3	92,6	87,6	87,0	84,9
0,86 ± 0,13 x 1,23 ± 0,33	Peso (mg)	201,7	200,3	197,9	183,7	176,7	168,6	164,1
	% Reten	100,0	99,3	98,1	91,1	87,6	83,6	81,4

Ejemplo 4

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 4 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 4 siguiente.

10

Tabla 4

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7
Tiempo (min)		0	6	12	14	46	55	65
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	49	54	50	50
Par de torsión del motor (%)		17	22	37	51	41	25	20
Presión de fusión (psi)		0	60	100	1.830	1.360	460	540
Temp. de fusión (°C)		93	98	98	99	97	102	104
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		27,2	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2
Temperatura (°C)	Zona 1	37,2	37,3	37,4	37,5	37,5	37,2	37,6
	Zona 2	39,7	39,8	39,8	40,0	40,0	40,1	39,9
	Zona 3	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,1
	Zona 4	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,1	73,8
	Zona 5	80,1	80,0	80,0	80,0	95,1	95,2	95,0
	Zona 6	80,1	80,0	80,0	80,0	95,1	95,1	94,1
	Zona 7	90,0	90,1	90,1	90,1	96,0	95,0	95,0
	Zona 8	90,0	90,1	90,1	90,1	95,0	95,1	95,0
	Zona 9	90,0	90,1	90,0	90,0	94,9	95,0	95,0
	Zona 10	90,0	90,1	90,0	90,0	94,7	95,0	95,0
	MGA	88,4	96,5	89,4	89,2	92,7	97,4	96,6
	Troquel	-	52,5	88,1	88,5	-	75,2	94,6

Nota: NU -no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 4 se resumen en la Figura 4 y la Tabla 4a.

Tabla 4a

MEM 1 mm x 1 mm; gránulos en bruto mezclados								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	60,3 (66,1)	81,7 (89,7)	90,6 (99,4)	90,9 (99,8)	91,2 (100,0)	91,2 (100,1)	91,0 (99,9)	91,1 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	54,1 (58,2)	78,6 (84,5)	90,7 (97,5)	92,8 (99,7)	92,8 (99,8)	93,2 (100,2)	92,8 (99,8)	93,0 (100,0)

5

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 4 se resumen en la Tabla 4b.

Tabla 4b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 36-38)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,10 ± 0,12 x 1,24 ± 0,26	Peso (mg)	191,3	188,1	180,1	174,6	169,5	167,5	191,3
	% Reten	100,0	96,1	94,5	90,5	87,8	85,2	84,2
0,89 ± 0,14 x 1,21 ± 0,31	Peso (mg)	198,3	195,5	195,1	186,9	181,0	177,0	198,3
	% Reten	100,0	98,8	97,4	97,2	93,1	90,2	88,2

Ejemplo 5

5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 5 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7
Tiempo (min)		0	6	9	16	27	31	42
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	40	40	40	40
Par de torsión del motor (%)		13	26	27	28	26	28	24
Presión de fusión (psi)		20	10	80	150	610	610	70
Temp. de fusión (°C)		99	94	99	97	98	100	95
Vacío (mbares)		NU						
Velocidad de alimentación (g/min)		25,2	25,2	25,2	25,2	25,2	25,2	25,2
Temperatura (°C)	Zona 1	14,1	14,2	14,2	14,2	14,2	14,3	14,2
	Zona 2	39,9	39,8	40,0	40,0	40,1	40,0	40,1
	Zona 3	60,0	60,0	60,1	60,0	59,9	60,0	60,0
	Zona 4	75,0	75,0	75,1	75,0	75,0	75,0	75,1
	Zona 5	80,1	80,0	80,0	80,1	80,0	80,0	80,0
	Zona 6	80,0	80,0	80,1	80,1	80,0	80,0	80,0
	Zona 7	90,0	89,9	90,0	90,1	90,1	90,1	90,0
	Zona 8	90,0	89,9	90,0	90,0	90,1	90,0	90,1
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,1	90,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	93,0	86,4	89,0	88,3	91,0	92,3	88,9
	Troquel	-	75,6	76,2	77,4	88,0	87,9	-

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 5 y cortes con un diámetro de 10 mm y un grosor de 1-2 mm se resumen en la Figura 5 y las Tablas 5a a 5c.

Tabla 5a

MEM 1 mm x 1 mm; gránulos en bruto mezclados								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	37,1 (40,5)	63,9 (69,7)	82,5 (90,1)	90,1 (98,4)	90,5 (98,8)	90,1 (98,4)	91,1 (99,4)	91,6 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	48,4 (51,7)	72,3 (77,3)	87,5 (93,4)	92,3 (98,6)	92,0 (98,3)	92,6 (99,0)	93,2 (99,6)	93,6 (100,0)

Tabla 5b

MEM 1,5 mm x 1,5 mm; gránulos en bruto mezclados								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	23,1 (26,8)	38,6 (44,7)	58,9 (68,1)	77,7 (89,9)	84,0 (97,2)	85,7 (99,1)	86,2 (99,6)	86,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	28,1 (31,5)	45,4 (50,9)	65,1 (73,1)	81,1 (91,0)	85,2 (95,7)	87,2 (97,9)	88,6 (99,4)	89,1 (100,0)

5 Tabla 5c

Cortes de 10 mm; intervalo de muestreo 7								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	15,4 (16,7)	23,4 (25,3)	33,7 (36,3)	47,6 (51,3)	60,9 (65,5)	69,2 (74,5)	84,4 (86,7)	92,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	13,6 (15,0)	21,1 (23,3)	31,2 (34,3)	46,0 (50,6)	56,6 (62,2)	67,1 (73,9)	80,5 (88,8)	90,5 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 5 se resumen en la Tabla 5d.

Tabla 5d

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 25-31)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,99 ± 0,04 x 1,17 ± 0,51,	Peso (mg)	200,6	193,7	187,4	184,6	178,9	174,2	169,8
	% Reten	100,0	96,6	93,4	92,0	89,2	86,8	84,6
1,56 ± 0,11 x 1,31 ± 0,16,	Peso (mg)	203,9	185,6	181,4	176,1	172,5	164,7	162,6
	% Reten	100,0	91,0	88,99	86,4	84,6	80,8	79,8

Ejemplo 6

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 6 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 6 siguiente.

5 Tabla 6

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6
Tiempo (min)		0	13	18	29	36	43
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	40	40	40
Par de torsión del motor (%)		10	28	29	23	23	11
Presión de fusión (psi)		20	50	150	50	600	20
Temp. de fusión (°C)		97	94	100	97	100	97
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6
Temperatura (°C)	Zona 1	11,1	13,1	13,4	14,0	14,2	14,1
	Zona 2	32,1	38,1	38,9	39,5	40,0	40,0
	Zona 3	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
	Zona 4	75,1	75,0	75,0	75,1	75,1	75,1
	Zona 5	80,0	80,1	80,0	80,1	79,0	80,0
	Zona 6	80,1	80,1	80,9	80,4	78,4	79,2
	Zona 7	90,1	90,1	89,9	90,0	90,1	90,0
	Zona 8	90,1	90,0	90,0	90,1	90,0	90,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,1
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	90,3	87,9	93,5	92,2	92,5	90,5
	Troquel	38,1	84,8	96,7	98,9	97,1	-

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 6 y cortes con un diámetro de 10 mm y un grosor de 1-2 mm se resumen en la Figura 6 y las Tablas 6a a 6c.

Tabla 6a

Medio de disolución	MEM 1 mm x 1 mm; conjunto de los intervalos de muestreo 1 a 5							
	% Promedio de oxidona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	44,4 (49,7)	76,0 (85,0)	84,8 (94,9)	87,5 (97,9)	86,3 (96,6)	87,3 (97,7)	89,1 (99,6)	89,4 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	56,8 (61,9)	79,6 (86,7)	88,8 (96,8)	90,9 (99,0)	91,0 (99,2)	91,8 (100,0)	92,1 (100,3)	91,8 (100,0)

Tabla 6b

MEM 1,5 mm x 1,5 mm; gránulos en bruto mezclados								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	39,9 (42,6)	62,7 (66,8)	84,2 (89,8)	93,2 (99,5)	92,6 (98,8)	93,4 (99,7)	88,9 (94,9)	93,7 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	38,0 (40,5)	59,8 (63,9)	80,3 (85,7)	91,6 (97,8)	92,7 (99,0)	93,5 (99,8)	93,8 (100,1)	93,7 (100,0)

Tabla 6c

Cortes de 10 mm; intervalo de muestreo 6								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	21,3 (22,9)	31,9 (34,3)	46,9 (50,5)	67,4 (72,5)	79,6 (85,6)	86,2 (92,7)	92,0 (99,0)	92,9 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	20,3 (21,4)	31,3 (32,9)	46,7 (49,1)	66,9 (70,4)	79,1 (83,2)	85,8 (90,2)	93,5 (98,3)	95,1 (100,0)

5 Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 6 se resumen en la Tabla 6d.

Tabla 6d

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 29-37)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,76 ± 0,22 x 0,99 ± 0,22, (~1 x 1)	Peso (mg)	203,9	195,9	184,8	180,2	174,1	172,7	167,6
	% Reten	100,0	96,1	90,61	88,4	85,4	84,7	82,2
1,42 ± 0,17 x 1,33 ± 0,14, (~1,5 x 1,5)	Peso (mg)	204,5	186,0	180,3	175,1	170,3	165,1	161,4
	% Reten	100,0	91,0	88,18	85,6	83,3	80,7	78,9
0,71 ± 0,08 x 1,05 ± 0,23, (≤ 1,0 x 1,0)	Peso (mg)	201,4	196,9	190,2	187,2	180,6	177,8	174,0
	% Reten	100,0	97,8	94,4	92,9	89,7	88,3	86,4

Ejemplos 7-9

Composición

10 Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ε-caprolactona) para los ejemplos 7-9 se resumen en la Tabla V siguiente:

Tabla V

Ejemplo	7			8			9		
	Cantidad			Cantidad			Cantidad		
	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	15,0	30,0	112,5	15,0	30,0	112,5	15,0	30,0	112,5
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 98.000 (PC-12)	69,0	138,0	517,5	71,0	142,0	532,5	73,0	146,0	547,5
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15,0	30,0	112,5	13,0	26,0	97,5	11,0	22,0	82,5
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	7,5	1,0	2,0	7,5	1,0	2,0	7,5
Total	100	200	750	100	200	750	100	200	750

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclado: la oxicodona HCl, poli(ε-caprolactona) (usada tal como se obtiene del fabricante en la forma de copos de 0,5 a 4 mm sin procesamiento adicional), óxido de polietileno y BHT molido se cargaron en una bolsa LDPE (30,5 cm x 50,8 cm) y se mezclaron durante 30 s a 1 minuto, o hasta que fue visualmente homogénea, a temperatura ambiente.
- 10 2. Alimentación en el extrusor: los materiales mezclados en la Etapa 1 se añadieron a un dispensador volumétrico de único tornillo (AccuRate™) y su velocidad de alimentación se calibró a $25 \pm 0,5$ g/min.
3. Extrusión por fusión: la mezcla se dosificó en un extrusor de doble tornillo 27-Micro GGC con 10 zonas de calentamiento, equipado con un adaptador controlado principal y un troquel de tipo percha multi-orificio y se procesaron en hebras.
- 15 4. Enfriamiento: las hebras de la etapa 3 se tomaron en un transportador de 2,44 m equipado con 2 cuchillas flotantes y se enfriaron a temperatura ambiente.
5. Peletización: las hebras enfriadas de la etapa 4 se cortaron en gránulos de dimensiones 1 mm x 1 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-15,3), y 2 mm x 2 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-9,05).
- 20 6. El material de la etapa 5 se analizó para liberación de fármaco como material de Paso 1.
7. El material de la etapa 5 se extruyó de nuevo a condiciones de procesamiento de extrusión por fusión similares a la extrusión por fusión del Paso 1.
8. El material de la etapa 7 se enfrió y peletizó de manera similar al material de Paso 1.
- 25 9. Para la evaluación de la uniformidad del contenido, se recogieron muestras de MEM a varios tiempos durante la extrusión. Durante el primer paso del material a través del extrusor, se recogió la muestra de MEM de comienzo durante el intervalo de muestreo 2, muestra media durante el intervalo 3 y muestra final durante el intervalo 4. Durante el segundo paso del material a través del extrusor, se recogió la muestra de comienzo durante el intervalo de muestreo 6, muestra media durante el intervalo 7 y muestra final durante los intervalos 8/9. 4.

La configuración del tornillo en co-rotación para los Ejemplos 7-9 se proporciona en la Tabla VI.

Tabla VI

Cantidad	Tipo Elemento Tornillo
EXTREMO ALIMENTADOR	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	TAPÓN HEX

Ejemplo 7

- 5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 7 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 7 siguiente. Paso 1 y Paso 2 indican el primer y segundo paso a través del extrusor.

Tabla 7

		Paso 1				Paso 2			
Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8
Tiempo (min)		0	8	28	38	0	11	21	39
Velocidad del tornillo (rpm)		41	41	40	40	30	30	30	30
Par de torsión del motor (%)		16	42	41	16	13	35	34	34
Presión de fusión (psi)		0	680	610	120	10	50	130	510
Temp. de fusión (°C)		101	104	106	106	98	104	100	99
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		25,4	25,4	25,4	25,4	23,5	23,5	23,5	23,5
Temperatura (°C)	Zona 1	12,9	14,8	15,7	14,5	13,8	14,2	14,4	14,3
	Zona 2	38,4	39,3	39,9	40,0	39,8	39,9	39,9	40,0
	Zona 3	60,0	60,1	60,0	59,9	59,9	59,9	60,0	60,0
	Zona 4	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0
	Zona 5	80,2	80,2	79,7	80,0	80,0	80,1	80,0	79,9
	Zona 6	80,0	79,5	80,1	79,9	80,1	80,2	80,0	78,8
	Zona 7	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	89,9	90,0
	Zona 8	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,1	90,0	90,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	89,9
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	93,1	97,3	99,7	99,9	93,8	100,3	96,1	92,8
	Troquel	87,3	92,1	97,7	99,2	-	76,6	80,9	93,5

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 7 se resumen en las Figuras 7a a 7c y las Tablas 7a a 7d.

Tabla 7a

Muestra	Medio de disolución	Paso 1 (1 mm x 1 mm)							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
Comienzo	SGF (normalizado)	29,0 (32,8)	46,5 (52,5)	69,1 (78,0)	85,3 (96,3)	88,2 (99,6)	88,4 (99,8)	88,6 (100,0)	88,6 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	36,9 (41,5)	57,4 (64,4)	78,3 (87,9)	86,4 (96,9)	89,5 (100,4)	89,0 (99,9)	88,8 (99,7)	89,1 (100,0)
Media	SGF (normalizado)	32,1 (33,6)	52,9 (55,4)	77,7 (81,4)	92,9 (97,3)	95,1 (99,6)	95,2 (99,7)	95,2 (99,7)	95,5 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	40,1 (41,9)	60,0 (62,8)	83,9 (87,7)	94,3 (98,6)	95,1 (99,5)	95,3 (99,6)	95,5 (99,8)	95,6 (100,0)
Final	SGF (normalizado)	34,3 (35,7)	54,6 (56,9)	78,9 (82,1)	93,9 (97,8)	93,5 (97,4)	95,9 (99,9)	95,1 (99,9)	96,0 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	41,9 (43,0)	64,5 (66,3)	86,5 (88,8)	95,9 (98,6)	96,6 (99,2)	96,5 (99,1)	97,2 (99,8)	97,3 (100,0)

Tabla 7b

Medio de disolución	Paso 2, Media (MEM - 1 mm x 1,5 mm)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	23,6 (24,4)	38,4 (39,6)	59,5 (61,4)	83,7 (86,4)	93,2 (96,2)	96,0 (99,0)	96,6 (99,7)	96,9 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	28,3 (28,8)	45,4 (46,3)	69,5 (70,8)	91,0 (92,7)	96,2 (98,1)	97,0 (98,9)	95,7 (97,5)	98,1 (100,0)

5 Tabla 7c

Medio de disolución	Paso 2, Media (MEM - 1,2 mm x 1 mm)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	37,6 (40,4)	59,1 (63,5)	81,1 (87,2)	91,8 (98,7)	92,7 (99,7)	93,0 (100,0)	93,2 (100,3)	93,0 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	43,1 (45,8)	66,7 (70,9)	85,4 (90,7)	93,2 (99,1)	92,9 (98,7)	93,4 (99,2)	93,8 (99,6)	94,1 (100,0)

Tabla 7d

		Paso 2, Final (MEM - ≤ 1 mm)						
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	37,3 (40,7)	59,0 (64,5)	81,0 (88,5)	90,6 (99,0)	91,2 (99,6)	91,3 (99,7)	91,4 (99,9)	91,6 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	45,5 (49,1)	69,0 (74,5)	86,7 (93,6)	91,3 (98,5)	91,2 (98,4)	91,6 (98,9)	91,3 (98,6)	92,6 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 7 se resumen en la Tabla 7e.

Tabla 7e

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 12-35)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,05 ± 0,09 x 0,95 ± 0,16, (Paso 1 - Media - 1mm)	Peso (mg)	204,2	193,0	190,3	182,3	174,1	169,4	154,1
	% Reten	100,0	94,5	93,2	89,3	85,2	82,9	75,5
1,19 ± 0,08 x 1,51 ± 0,16, (Paso 2 - 2 mm)	Peso (mg)	204,4	190,2	181,9	172,7	167,2	157,5	152,7
	% Reten	100,0	93,1	89,0	84,5	81,8	77,1	74,7
0,74 ± 0,94 x 0,87 ± 0,22, (Paso 2 - Media 1 mm)	Peso (mg)	202,8	194,3	185,4	180,4	167,4	158,2	148,7
	% Reten	100,0	95,8	91,4	88,9	82,5	78,0	73,3
0,86 ± 0,09 x 0,99 ± 1,11, (Paso 2 - ≤ 1 mm)	Peso (mg)	200,8	191,4	184,9	173,3	162,5	157,4	156,1
	% Reten	100,0	95,3	92,1	86,3	80,9	78,4	77,7

5

Ejemplo 8

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 8 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8

		Paso 1				Paso 2				
Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tiempo (min)		0	8	18	38	0	7	17	49	56
Velocidad del tornillo (rpm)		40	40	40	40	30	30	35	36	40
Par de torsión del motor (%)		14	42	43	17	15	36	36	44	36
Presión de fusión (psi)		0	720	840	200	130	20	270	1.290	870
Temp. de fusión (°C)		94	101	103	97	94	94	96	108	105
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		26,4	26,4	26,4	26,4	24,2	24,2	24,2	23,1	23,0
Temperatura (°C)	Zona 1	11,3	13,9	15,2	14,7	9,9	11,4	12,9	14,3	14,6
	Zona 2	33,1	37,2	39,0	40,0	27,0	32,7	37,4	39,9	39,9
	Zona 3	60,0	60,1	60,0	59,9	59,3	60,0	60,0	60,0	60,0
	Zona 4	75,0	75,0	75,0	75,0	74,9	75,0	75,0	75,0	75,0
	Zona 5	80,0	80,4	79,9	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,1
	Zona 6	80,0	80,4	80,4	79,9	80,0	80,1	80,3	80,7	79,9
	Zona 7	85,0	85,0	85,1	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0
	Zona 8	85,0	85,0	85,0	85,0	84,5	85,1	85,0	85,0	85,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	95,0	95,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	95,0	95,0
	MGA	87,6	93,9	95,4	89,4	90,2	89,2	89,1	101,6	96,9
	Troquel	77,7	83,4	88,9	94,1	71,8	66,9	62,4	77,4	76,8

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 8 se resumen en las Figuras 8a a 8c y las Tablas 8a a 8e.

Tabla 8a

Muestra	Medio de disolución	Paso 1 (MEM - 1 mm x 1 mm)							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
Comienzo	SGF (normalizado)	29,1 (30,9)	47,4 (50,4)	72,2 (76,8)	90,0 (95,6)	93,5 (99,5)	94,6 (100,5)	94,4 (100,4)	94,0 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	38,7 (40,3)	60,9 (63,4)	82,9 (86,4)	93,5 (97,4)	95,9 (99,9)	96,0 (100,1)	95,4 (99,5)	95,9 (100,0)
Final	SGF (normalizado)	20,8 (23,4)	34,5 (39,0)	53,7 (60,5)	74,8 (84,4)	83,3 (94,0)	87,6 (98,8)	88,1 (99,4)	88,7 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	31,9 (36,2)	50,0 (56,7)	70,9 (80,5)	84,2 (95,5)	87,7 (99,5)	88,5 (100,4)	87,9 (99,7)	88,2 (100,0)

Tabla 8b

Medio de disolución	Paso 1, Final (MEM - 0,86 mm x 1,21 mm)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	26,3 (29,6)	43,5 (48,9)	66,5 (74,7)	84,1 (94,5)	87,5 (98,4)	89,1 (100,2)	88,8 (99,7)	89,0 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	37,1 (41,3)	58,1 (64,8)	79,1 (88,2)	87,7 (97,8)	89,4 (99,7)	90,0 (100,3)	89,4 (99,7)	89,7 (100,0)

5 Tabla 8c

Medio de disolución	Paso 2, Comienzo (MEM - 0,94 x 0,99 mm)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	65,3 (64,9)	91,2 (90,7)	100,2 (99,6)	100,5 (99,9)	100,7 (100,1)	101,0 (100,4)	100,5 (100,0)	100,6 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	72,9 (71,6)	95,2 (93,4)	101,3 (99,4)	100,5 (98,6)	101,1 (99,3)	102,3 (100,4)	101,4 (99,5)	101,8 (100,0)

Tabla 8d

	Paso 2, Media (MEM - 1,76 x 1,33 mm)							
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	18,9 (18,6)	31,7 (31,3)	52,0 (51,2)	78,1 (76,9)	93,2 (91,9)	98,6 (97,2)	100,4 (98,9)	101,4 (100)
SGF/EtOH (normalizado)	24,3 (23,4)	40,4 (38,9)	64,8 (62,4)	89,5 (86,2)	99,1 (95,4)	102,9 (99,1)	103,1 (99,3)	103,8 (100)

Tabla 8e

	Paso 2, Final (MEM - 0,90 mm x 0,92 mm)							
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	31,0 (33,5)	50,2 (54,3)	73,5 (79,4)	89,3 (96,6)	92,1 (99,5)	92,7 (100,2)	92,0 (99,5)	92,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	37,7 (39,6)	59,1 (62,1)	81,3 (85,4)	92,1 (96,7)	93,6 (98,3)	94,2 (98,9)	93,7 (98,4)	95,2 (100,0)

5 Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 8 se resumen en la Tabla 8f.

Tabla 8f

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 19-37)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,99 ± 0,13 x 1,04 ± 0,12, Paso 1-Media	Peso (mg)	203,4	187,4	175,9	168,8	164,4	158,6	154,5
	% Reten	100,0	92,1	86,5	83,0	80,8	78,0	76,0
0,86 ± 0,10 x 1,21 ± 0,44, Paso 1 - Final	Peso (mg)	203,0	192,6	183,1	169,3	159,3	158,5	152,1
	% Reten	100,0	94,9	90,2	83,4	78,5	78,1	74,9
1,76 ± 0,09 x 1,33 ± 0,14, Paso 2 - Media 2 mm	Peso (mg)	204,1	186,9	182,8	176,3	171,1	165,6	161,3
	% Reten	100,0	91,6	89,6	86,4	83,8	81,1	79,0
0,74 ± 0,15 x 0,84 ± 0,19, Paso 2 - Media	Peso (mg)	202,4	193,9	185,1	178,6	170,5	163,6	153,5
	% Reten	100,0	95,8	91,5	88,3	84,3	80,9	75,9

Ejemplo 9

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 9 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 9 siguiente.

10

Tabla 9

		Paso 1				Paso 2				
Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tiempo (min)		0	8	18	38	0	7	16	23	33
Velocidad del tornillo (rpm)		35	35	35	35	30	30	30	30	30
Par de torsión del motor (%)		6	48	45	17	17	36	38	36	38
Presión de fusión (psi)		0	840	900	260	10	70	200	70	880
Temp. de fusión (°C)		94	95	97	95	91	95	95	94	92
Vacío (mbares)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
Velocidad de alimentación (g/min)		26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8
Temperatura (°C)	Zona 1	11,6	14,2	15,3	14,7	14,1	14,2	14,5	14,2	14,4
	Zona 2	33,6	37,6	39,2	40,0	39,7	39,9	39,9	40,0	40,0
	Zona 3	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	59,9	60,0
	Zona 4	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0
	Zona 5	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,1	80,0
	Zona 6	80,0	80,5	80,0	80,0	80,0	79,8	80,1	80,1	80,1
	Zona 7	85,0	85,0	85,0	85,0	85,1	85,1	85,0	85,0	85,0
	Zona 8	85,1	85,1	85,0	85,0	85,1	85,0	85,0	85,0	85,0
	Zona 9	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0
	Zona 10	85,1	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	84,9	85,0	85,0
	MGA	88,7	90,2	92,2	91,5	86,3	90,7	91,5	91,4	88,0
	Troquel	74,7	82,0	87,8	93,3	91,8	84,8	85,6	88,6	91,3

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 9 se resumen en las Figuras 9a y 9b y las Tablas 9a a 9d.

Tabla 9a

Muestra	Medio de disolución	Paso 1 (MEM - 1 mm x 1 mm)							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)*							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
Comienzo	SGF (normalizado)	16,2 (18,2)	26,0 (29,3)	43,9 (49,4)	68,3 (76,9)	80,4 (90,5)	85,9 (96,7)	87,9 (99,0)	88,8 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	25,9 (28,6)	43,2 (47,7)	66,4 (73,3)	84,1 (92,9)	88,2 (97,5)	90,2 (99,6)	90,1 (99,5)	90,5 (100,0)
Final	SGF (normalizado)	15,5 (17,7)	25,4 (29,0)	41,1 (46,9)	62,6 (71,5)	75,6 (86,5)	82,9 (94,7)	85,8 (98,1)	87,5 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	26,3 (29,3)	42,2 (46,9)	63,6 (70,8)	82,2 (91,5)	87,4 (97,3)	89,1 (99,2)	89,0 (99,1)	89,8 (100,0)

*n = 1 para la muestra "Final" para los valores medidos en SGF/EtOH.

Tabla 9b

Medio de disolución	Paso 2, Comienzo (MEM - 1,62 mm x 1,38 mm)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	15,0 (16,5)	22,5 (24,6)	35,1 (38,5)	56,1 (61,4)	70,9 (77,7)	80,6 (88,2)	86,9 (95,1)	91,4 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	19,2 (19,5)	31,1 (31,6)	49,4 (50,2)	74,5 (75,8)	86,3 (87,8)	93,2 (94,9)	96,5 (98,2)	98,3 (100,0)

5 Tabla 9c

Muestra	Medio de disolución	Paso 2 (MEM - 1 mm x 1 mm)							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)*							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
Comienzo	SGF (normalizado)	21,8 (23,4)	36,2 (38,9)	58,0 (62,5)	81,6 (87,8)	90,2 (97,1)	92,9 (100,0)	93,4 (100,6)	92,9 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	31,6 (33,3)	51,3 (54,1)	74,2 (78,2)	91,1 (96,1)	93,1 (98,2)	93,7 (98,7)	95,0 (100,1)	94,9 (100,0)
Final	SGF (normalizado)	17,4 (19,0)	34,1 (37,3)	55,7 (60,9)	78,7 (96,1)	88,1 (96,4)	91,1 (99,7)	91,4 (100,1)	91,4 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	31,1 (32,7)	50,8 (53,4)	73,8 (77,6)	90,2 (94,9)	92,8 (97,6)	93,3 (98,1)	94,7 (99,6)	95,1 (100,0)

*n = 1 para la muestra "Final" para los valores medidos en SGF/EtOH.

Tabla 9d

		Paso 2, Final (MEM - 0,62 mm x 0,97 mm)						
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	32,1 (34,8)	52,2 (56,6)	75,6 (81,9)	90,1 (97,7)	92,2 (100,0)	93,0 (100,8)	92,5 (100,3)	92,2 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	45,3 (47,4)	69,7 (72,8)	88,9 (92,9)	94,7 (99,0)	94,9 (99,2)	94,4 (98,7)	95,3 (99,6)	95,7 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 9 se resumen en la Tabla 9e.

Tabla 9e

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 25-42)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,12 ± 0,15 x 1,04 ± 0,19, Paso 1 - Media	Peso (mg)	202,5	188,5	180,2	170,8	169,8	162,7	158,7
	% Reten	100,0	93,1	89,0	84,3	83,9	80,3	78,4
1,62 ± 0,13 x 1,38 ± 0,14, Paso 2 - Media 2 mm	Peso (mg)	203,9	184,5	176,3	171,7	161,1	158,5	151,6
	% Reten	100,0	90,5	86,5	84,2	79,0	77,7	74,4
1,01 ± 0,10 x 0,97 ± 0,12, Paso 2 - Media	Peso (mg)	201,7	195,1	184,3	177,1	168,5	164,4	152,7
	% Reten	100,0	96,7	91,4	87,8	83,5	81,5	75,7
0,62 ± 0,11 x 0,97 ± 0,22, Paso 2 - Final ≤ 1 mm	Peso (mg)	201,3	192,3	191,0	178,1	172,1	165,1	161,2
	% Reten	100,0	95,5	94,9	88,5	85,5	82,0	80,1

5

Ejemplos 10-12

Composición

Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ε-caprolactona) para los ejemplos 10-12 se resumen en la Tabla VII siguiente:

Tabla VII

Ejemplo	10			11			12		
	Cantidad			Cantidad			Cantidad		
	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	15,0	30,0	90,0	15,0	30,0	90,0	15,0	30,0	90,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 98.000 (PC-12)	69,0	138,0	414,0	-	-	-	-	-	-
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 70.000-90.000 [‡]	-	-	-	69,0	138,0	414,0	-	-	-
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 45.000 [‡]	-	-	-	-	-	-	69,0	138,0	414,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15,0	30,0	90,0	15,0	30,0	90,0	15,0	30,0	90,0
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	6,0	1,0	2,0	6,0	1,0	2,0	6,0
Total	100	200	600	100	200	600	100	200	600

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

[‡] no hay nombre comercial disponible; adquirido en Sigma Aldrich.

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclado: la oxicodona HCl, poli(ε-caprolactona) (el material obtenido del fabricante se crio-molió, y se usó el material molido $\leq 840 \mu\text{m}$), óxido de polietileno y BHT molido se cargaron en una bolsa HDPE del tamaño apropiado y se mezclaron en mezclador Turbula™ durante 5 minutos a velocidad media a temperatura ambiente.
2. Alimentación en el extrusor: los materiales mezclados en la Etapa 1 se añadieron a un dispensador volumétrico de único tornillo (AccuRate™) y su velocidad de alimentación se calibró a $24 \pm 0,5 \text{ g/min}$.
- 10 3. Extrusión por fusión: la mezcla se dosificó en un extrusor de doble tornillo 27-Micro GGC con 10 zonas de calentamiento, equipado con un adaptador controlado principal y un troquel de tipo percha multi-orificio y se procesaron en hebras.
4. Enfriamiento: las hebras de la etapa 3 se tomaron en un transportador de 2,44 m equipado con 2 cuchillas flotantes y se enfriaron a temperatura ambiente.
- 15 5. Peletización: las hebras enfriadas de la etapa 4 se cortaron en gránulos de dimensiones 1 mm x 1 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-15,3), y 2 mm x 2 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-9,05)

La configuración del tornillo en co-rotación para los Ejemplos 10-12 se proporciona en la Tabla VIII.

Tabla VIII

Cantidad	Tipo Elemento Tornillo
EXTREMO ALIMENTADOR	
2	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
2	GFA 2-30-60
2	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
1	KB5 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-40-90
2	GFA 2-30-30
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
	TAPÓN HEX

Ejemplo 10

5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 10 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 10 siguiente.

Tabla 10

Tiempo (min)		0	8	16	24	30	33
Velocidad del tornillo (rpm)		50	50	50	50	50	50
Par de torsión del motor (%)		4	23	25	27	25	11
Presión de fusión (psi)		0	50	440	440	220	70
Temp. de fusión (°C)		104	104	105	105	105	105
Vacío (mbares)		NU	929	961	961	961	314
Velocidad de alimentación (g/min)		24	24	24	24	24	24
Temperatura (°C)	Zona 1	10,8	12,0	14,0	15,4	15,4	15,0
	Zona 2	12,2	12,9	14,1	15,4	15,8	15,6
	Zona 3	14,9	15,0	15,1	15,6	15,8	15,5
	Zona 4	15,1	15,2	15,2	15,2	14,8	14,7
	Zona 5	50,0	50,0	50,0	50,0	50,1	49,9
	Zona 6	74,9	75,0	75,0	75,0	75,0	74,9
	Zona 7	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 8	90,0	90,1	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	99,6	99,6	100,4	100,0	100,0	99,9
	Troquel	92,0	92,0	98,6	99,7	100,5	99,7
Grosor de la hebra (mm)		1	1	1	1	1	1

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 10 se resumen en la Figura 10 y la Tabla 10a

Tabla 10a

MEM - 1 mm x 1 mm; Tiempo de muestreo ~ 10 minutos								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	32,9 (42,0)	54,2 (69,0)	72,5 (92,4)	78,0 (99,4)	78,0 (99,5)	78,0 (99,5)	77,8 (99,2)	78,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	40,3 (50,3)	62,1 (77,5)	76,8 (95,9)	78,9 (98,6)	79,0 (98,5)	79,3 (98,5)	79,7 (98,9)	80,1 (100,0)

5

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 10 se resumen en la Tabla 10b.

Tabla 10b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 17-42)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,95 ± 0,07 x 1,02 ± 0,09	Peso (mg)	210,5	206,3	206,1	200,6	201,1	196,2	199,0
	% Reten	100,0	98,0	97,9	95,3	95,5	93,2	94,5
1,13 ± 0,12 x 1,29 ± 0,18	Peso (mg)	208,6	200,4	191,7	187,5	177,2	166,1	158,2
	% Reten	100,0	96,1	91,9	89,9	85,0	79,6	75,8
0,97 ± 0,07 x 1,10 ± 0,08	Peso (mg)	205,1	196,	190,3	182,0	174,6	166,1	158,9
	% Reten	100,0	95,9	92,8	88,7	85,1	81,0	77,5
1,34 ± 0,08 x 1,20 ± 0,23	Peso (mg)	203,7	200,1	190,5	184,1	177,7	168,6	166,1
	% Reten	100,0	98,2	93,5	90,4	87,2	82,8	81,5

Ejemplo 11

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 11 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 11 siguiente.

5

Tabla 11

Tiempo (min)	0	3	11	19	27	33	
Velocidad del tornillo (rpm)	50	50	50	50	50	50	
Par de torsión del motor (%)	11	34	33	33	32	8	
Presión de fusión (psi)	30	430	1.000	1.180	1.150	150	
Temp. de fusión (°C)	105	105	107	108	108	107	
Vacío (mbares)	NU	959	842	923	823	NU	
Velocidad de alimentación (g/min)	24	24	24	24	24	24	
Temperatura (°C)	Zona 1	11,4	12,5	13,8	14,7	15,1	13,8
	Zona 2	13,7	14,3	14,7	15,2	15,5	15,3
	Zona 3	15,0	15,0	15,0	15,1	15,3	15,1
	Zona 4	15,0	15,4	15,0	14,8	14,9	14,7
	Zona 5	50,0	50,0	49,9	50,1	50,0	50,1
	Zona 6	74,9	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0
	Zona 7	90,1	90,3	90,4	90,0	89,9	90,0
	Zona 8	90,0	90,1	89,9	90,1	89,9	90,1
	Zona 9	90,0	90,1	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 10	90,0	90,1	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	99,9	100,0	100,5	100,2	100,1	99,9
	Troquel	100,1	100,9	99,8	99,9	99,8	100,5
Grosor de la hebra (mm)	1	1	1	1	1	1	

Nota: NU - no usado

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 11 se resumen en la Figura 11 y la Tabla 11a.

Tabla 11a

MEM - 1 mm x 1 mm; Tiempo de muestreo ~ 20 minutos								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	35,5 (43,0)	54,9 (66,5)	73,8 (89,4)	81,5 (98,7)	82,0 (99,3)	82,2 (99,5)	82,1 (99,4)	82,6 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	46,8 (55,9)	67,2 (80,2)	80,2 (95,8)	81,2 (96,9)	82,6 (98,7)	82,9 (99,0)	83,3 (99,5)	83,8 (100,0)

5

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 11 se resumen en la Tabla 11b.

Tabla 11b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 14-42)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
0,90 ± 0,21 x 0,95 ± 0,17	Peso (mg)	203,1	192,2	190,2	185,1	181,0	181,0	174,3
	% Reten	100,0	94,6	93,6	91,1	89,1	89,1	85,8
1,02 ± 0,10 x 1,13 ± 0,09	Peso (mg)	204,4	199,5	195,6	194,3	191,2	187,1	182,7
	% Reten	100,0	97,6	95,7	95,1	93,5	91,5	89,4
1,02 ± 0,08 x 0,98 ± 0,12	Peso (mg)	202,2	200,6	199,6	196,6	194,4	191,5	190,0
	% Reten	100,0	99,2	98,7	97,2	96,2	94,7	94,0
1,32 ± 0,11 x 1,12 ± 0,17	Peso (mg)	201,3	197,4	195,2	193,6	192,8	191,6	189,3
	% Reten	100,0	98,1	97,0	96,2	95,8	95,2	94,0
0,92 ± 0,09 x 1,12 ± 0,09	Peso (mg)	204,8	201,1	196,8	193,7	191,4	188,7	185,6
	% Reten	100,0	98,2	96,1	94,6	93,5	92,1	90,6
0,86 ± 0,10 x 1,08 ± 0,19	Peso (mg)	205,5	202,7	201,1	197,6	195,0	194,2	190,6
	% Reten	100,0	98,6	97,8	96,1	94,9	94,5	92,7

Ejemplo 12

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 12 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 12 siguiente.

5

Tabla 12

Tiempo (min)		0	11	13	18	23	28	31
Velocidad del tornillo (rpm)		50	50	50	50	50	50	50
Par de torsión del motor (%)		5	17	21	23	23	21	10
Presión de fusión (psi)		10	30	250	180	180	180	40
Temp. de fusión (°C)		100	93	79	75	70	70	70
Vacío (mbares)		22	460	682	613	640	553	282
Velocidad de alimentación (g/min)		24	24	24	24	24	24	24
Temperatura (°C)	Zona 1	11,1	11,9	12,3	13,1	13,4	13,4	13,1
	Zona 2	15,0	15,2	15,2	15,2	15,5	15,1	15,8
	Zona 3	14,9	15,1	15,1	15,2	15,3	15,3	15,2
	Zona 4	14,8	15,4	13,9	14,3	15,0	15,8	15,5
	Zona 5	50,0	49,9	19,0	23,4	39,0	44,2	44,9
	Zona 6	75,0	64,5	49,9	47,8	63,4	64,8	65,0
	Zona 7	90,0	85,1	60,4	64,5	65,5	64,5	65,0
	Zona 8	90,0	85,0	69,8	70,1	58,8	41,5	34,8
	Zona 9	90,0	85,1	58,1	41,3	38,5	32,4	34,5
	Zona 10	90,0	85,1	73,8	44,0	36,4	39,7	40,6
	MGA	98,7	85,5	74,5	69,5	68,6	69,0	69,5
Troquel	100,7	77,0	75,0	68,9	69,3	70,0	70,8	
Grosor de la hebra (mm)		1	1	1	1	1		1

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 12 se resumen en la Figura 12 y la Tabla 12a.

Tabla 12a

5

MEM - 1 mm x 1 mm; Tiempo de muestreo ~ 27 minutos								
Medio de disolución	% Promedio de oxicodeona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	47,3 (55,2)	69,3 (80,9)	83,3 (97,2)	84,9 (99,1)	85,0 (99,2)	84,8 (99,0)	85,6 (99,9)	85,7 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	52,7 (60,9)	74,7 (86,4)	84,8 (97,8)	85,4 (98,6)	85,4 (98,5)	85,3 (98,5)	86,7 (98,9)	86,6 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 12 se resumen en la Tabla 12b.

Tabla 12b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 26-42)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,23 ± 0,16 x 1,15 ± 0,19	Peso (mg)	211,3	196,2	157,1	132,5	128,0	105,2	91,2
	% Reten	100,0	92,9	74,4	62,7	60,6	49,8	43,2
0,81 ± 0,07 x 1,04 ± 0,12	Peso (mg)	207,3	181,6	152,2	137,3	121,5	110,8	102,4
	% Reten	100,0	87,6	73,4	66,2	58,6	53,5	49,4
0,88 ± 0,06 x 1,02 ± 0,09	Peso (mg)	210,9	184,2	156,0	134,4	124,2	111,6	103,0
	% Reten	100,0	87,4	74,0	63,7	58,9	52,9	48,8
0,87 ± 0,07 x 1,08 ± 0,17	Peso (mg)	209,4	189,9	150,1	137,2	125,2	121,6	102,5
	% Reten	100,0	90,7	71,7	65,5	59,8	58,1	48,9
1,00 ± 0,09 x 1,01 ± 0,08	Peso (mg)	208,4	177,6	162,1	155,3	145,2	124,2	117,9
	% Reten	100,0	85,2	77,8	74,5	69,7	59,6	56,6
1,03 ± 0,07 x 1,05 ± 0,15	Peso (mg)	206,5	170,6	147,4	134,3	120,1	104,8	95,7
	% Reten	100,0	82,6	71,4	65,0	58,2	50,7	46,3
0,94 ± 0,2 x 1,06 ± 0,11	Peso (mg)	208,9	-	152,8	-	134,5	-	107,4
	% Reten	100,0	-	73,2	-	64,4	-	51,4
0,69 ± 0,09 x 1,10 ± 0,27	Peso (mg)	215,4	-	172,0	-	140,2	-	112,9
	% Reten	100,0	-	79,9	-	65,1	-	52,4
1,13 ± 0,14 x 1,06 ± 0,28	Peso (mg)	205,9	-	163,1	-	140,2	-	112,8
	% Reten	100,0	-	79,2	-	66,1	-	54,8

Ejemplos 13-18

Composición

- 5 Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ε-caprolactona) para el Ejemplo 13-18 se resumen en las Tablas XI y XII siguientes:

Tabla XI

Ejemplo	13			14			15		
	Cantidad			Cantidad			Cantidad		
	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	15,0	30,0	300,0	15,0	30,0	300,0	15,0	30,0	300,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 78.000 [◇]	69,0	138,0	1.380,0	-	-	-	-	-	-
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 107.000 [◇]	-	-	-	69,0	138,0	1.380,0	-	-	-
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 70.000-90.000 [‡]	-	-	-	-	-	-	69,0	138,0	1.380,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15,0	30,0	300,0	15,0	30,0	90,0	15,0	30,0	300,0
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	2,0	20,0	1,0	2,0	20,0	1,0	2,0	20,0
Total	100	200	2.000	100	200	2.000	100	200	2.000

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

[◇] no hay nombre comercial disponible; adquirido en Purac Biomaterials.

[‡] no hay nombre comercial disponible; adquirido en Sigma Aldrich.

5 Tabla XII

Ejemplo	16			17			18		
	Cantidad			Cantidad			Cantidad		
	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)	(% p/p)	unidad (mg)	lote (g)
Oxicodona HCl*	15,0	30,0	195,0	12,86	25,7	128,6	15,0	30,0	45,0
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 154.000	70,0	140,0	910,0	70,00	140,0	700,0	65,0	130,0	195,0
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15,0	30,0	195,0	17,14	34,3	171,4	20,0	40,0	60,0
Total	100	200	1.300	100	200	1.000	100	200	300

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Procedimiento de fabricación

- Mezclado: la oxicodona HCl y el óxido de polietileno se pesaron, se tamizaron y se cargaron en la cámara de un mezclador de 7,6 litros, y se mezclaron durante 10 minutos con I-bar activado.
- 10 Alimentación en el extrusor: la mezcla en polvo se transfirió a la tolva del dispensador volumétrico AccuRate™ equipado con ensamblaje de único tornillo sin fin estrecho y puesto en la parte superior del Cilindro 1. La cantidad requerida de copos de PCL (usado como se obtiene del fabricante) se transfirió a la tolva del otro dispensador volumétrico AccuRate™ equipado con ensamblaje de tornillo mayor y puesto en la parte superior del Cilindro 1.
- 15 La velocidad de alimentación de los dos dispensadores Accurate™ se calibró según la proporción relativa de los 2 componentes en la formulación para obtener una velocidad de alimentación total de 25 g/min. Para los Ejemplos 13-

- 15, la velocidad de alimentación diana para mezcla ex-PCL = $0,31 \times 25 \text{ g/min} = 7,75 \text{ g/min}$, donde 0,31 es la proporción de OXI + PEO + BHT en la formulación que es 31% p/p, velocidad de alimentación diana de PCL = $0,69 \times 25 \text{ g/min} = 17,25 \text{ g/min}$, donde 0,69 es la proporción de PCL en la formulación que es 69% p/p, y 25 g/min es la velocidad de alimentación total. Para los Ejemplos 16 y 17, la velocidad de alimentación diana para mezcla ex-PCL = $0,30 \times 25 \text{ g/min} = 7,50 \text{ g/min}$, donde 0,30 es la proporción de OXI + PEO en la formulación, y la velocidad de alimentación diana para PCL = $0,70 \times 25 \text{ g/min} = 17,50 \text{ g/min}$, donde 0,70 es la proporción de PCL en la formulación. Para el Ejemplo 18, la fracción de mezcla ex-PCL fue 0,35 (Oxi - 0,15 y PEO - 0,2), con velocidad de alimentación diana de $0,35 \times 25 \text{ g/min} = 8,75 \text{ g/min}$, y velocidad de alimentación diana para PCL = $0,65 \times 25 \text{ g/min} = 16,25 \text{ g/min}$.
- 5 4. Extrusión por fusión: los materiales se dosificaron en un extrusor de doble tornillo 27-Micro GGC con 10 zonas de calentamiento, equipado con un adaptador controlado principal y un troquel de tipo percha multi-orificio y se procesaron en hebras.
- 10 5. Enfriamiento: las hebras de la etapa 4 se tomaron en un transportador de 2,44 m equipado con 2 cuchillas flotantes y se enfriaron a temperatura ambiente.
- 15 6. Peletización: las hebras enfriadas se cortaron en gránulos de dimensiones 1 mm x 1 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-15,3), y 2 mm x 2 mm (ajustes de peletizador: rodillo de presión (Hz)-8,0; rodillo de corte (Hz)-9,05)

La configuración del tornillo en co-rotación para los Ejemplos 13-18 se proporciona en la Tabla XIII.

Tabla XIII

Cantidad	Tipo Elemento Tornillo
EXTREMO ALIMENTADOR	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	TAPÓN HEX

20 **Ejemplo 13**

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 13 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7
Tiempo (min)		0	8	17	26	65	71	80
Velocidad del tornillo (rpm)		50	50	50	50	50	50	50
Par de torsión del motor (%)		5	26	26	29	27	27	20
Presión de fusión (psi)		10	50	540	500	140	210	220
Temp. de fusión (°C)		104	104	105	105	105	102	104
Vacío (mbares)		7	954	958	957	955	957	956
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	18,7	19,1	19,5	19,7	18,6	19,7	19,8
	Zona 2	64,9	64,8	65	65	64,9	65,1	65
	Zona 3	74,9	74,9	75	75,1	75,2	74,9	74,9
	Zona 4	90	90	90	90,1	90,1	90	90
	Zona 5	90	90	90	90	90,1	90	90
	Zona 6	90	90	90	90	90,1	90,1	90
	Zona 7	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 8	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 9	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	MGA	99,8	99,9	100	100	100	99,4	100,5
	Troquel	100,3	80,9	93,7	99,4	54,3	46,6	46,9

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 13 se resumen en la Figura 13 y las Tablas 13a-13e.

Tabla 13a

MEM - 1,06 mm ± 0,09 x 1,10 mm ± 0,12; Tiempo de muestreo - 10 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	37,9 (39,8)	62,0 (65,1)	85,3 (89,5)	92,8 (97,4)	93,3 (97,9)	94,6 (99,3)	94,9 (99,6)	95,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	48,8 (52,7)	73,7 (79,6)	88,2 (95,3)	91,8 (99,1)	93,1 (100,6)	92,1 (99,4)	92,4 (99,8)	92,6 (100,0)

Tabla 13b

MEM: 0,87 mm ± 0,06 x 1,5 mm ± 0,13; Tiempo de muestreo - 20 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	47,3 (48,8)	75,3 (77,7)	93,7 (96,7)	96,5 (99,6)	96,1 (99,2)	96,0 (99,0)	96,7 (99,8)	96,9 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	60,7 (63,9)	85,6 (90,1)	93,9 (98,9)	95,2 (100,3)	95,6 (100,6)	94,8 (99,8)	94,9 (99,9)	95,0 (100,0)

Tabla 13c

MEM: 1,09 mm ± 0,14 x 1,27 mm ± 0,18; Tiempo de muestreo - 35 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	44,6 (45,0)	70,9 (71,4)	93,1 (93,8)	98,9 (99,7)	98,9 (99,7)	98,6 (99,3)	98,7 (99,5)	99,2 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	55,0 (56,4)	81,7 (83,9)	95,6 (98,2)	96,3 (98,9)	97,7 (100,3)	97,7 (100,3)	97,7 (100,3)	97,4 (100,0)

5 Tabla 13d

MEM: 1,83 mm ± 0,11 x 1,84 mm ± 0,15; Tiempo de muestreo - 72 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	19,0 (19,7)	30,9 (32,0)	50,9 (52,7)	77,0 (79,8)	90,3 (93,5)	96,4 (99,9)	95,8 (99,3)	96,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	23,8 (24,3)	39,9 (40,8)	62,1 (63,4)	87,1 (88,9)	94,8 (96,7)	98,1 (100,1)	98,1 (100,1)	98,0 (100,0)

Tabla 13e

MEM: 2,03 mm ± 0,16 x 1,82 mm ± 0,18; Tiempo de muestreo - 80 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	18,5 (19,0)	30,2 (31,0)	50,0 (51,3)	75,4 (77,3)	89,6 (91,9)	94,2 (96,6)	96,2 (98,7)	97,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	22,7 (23,5)	36,7 (38,0)	59,2 (61,3)	84,2 (87,2)	93,9 (97,2)	98,0 (101,4)	98,0 (101,4)	96,6 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 13 se resumen en la Tabla 13f.

Tabla 13f

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 16-76)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,06 ± 0,09 x 1,10 ± 0,12	Peso (mg)	211,1	189,3	181,1	168,8	157,9	148,5	139,5
	% Reten	100,0	89,7	85,8	80,0	74,8	70,3	66,1
0,87 ± 0,06 x 1,15 ± 0,13	Peso (mg)	202,9	190,2	176,5	166,0	154,5	146,5	138,8
	% Reten	100,0	93,7	87,0	81,8	76,1	72,2	68,4
1,09 ± 0,14 x 1,27 ± 0,18	Peso (mg)	203,4	187,8	175,7	163,4	157,6	148,3	140,5
	% Reten	100,0	92,3	86,4	80,3	77,5	72,9	69,1
1,83 ± 0,11 x 1,84 ± 0,15	Peso (mg)	208,0	188,8	179,6	171,3	161,7	152,4	141,6
	% Reten	100,0	90,8	86,3	82,4	77,7	73,3	68,1
2,03 ± 0,16 x 1,82 ± 0,18	Peso (mg)	201,8	176,2	164,6	156,3	145,3	138,7	122,9
	% Reten	100,0	87,3	81,6	77,5	72,0	68,7	60,9

Ejemplo 14

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 14 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 14 siguiente.

5

Tabla 14

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5
Tiempo (min)		0	15	51	64	80
Velocidad del tornillo (rpm)		50	50	50	50	50
Par de torsión del motor (%)		12	40	39	39	33
Presión de fusión (psi)		10	540	540	520	500
Vacío (mbares)		931	958	958	958	958
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	18	19,1	19,7	19,9	20
	Zona 2	65	65	65	65	64,9
	Zona 3	75,2	75,1	75	75	75,1
	Zona 4	90	90	90	90	90
	Zona 5	90,1	90,3	90,2	90,4	90,1
	Zona 6	90,1	90,6	90,6	90	89,4
	Zona 7	90	90	89,9	90	90
	Zona 8	90	90	90	90	90,1
	Zona 9	90	90	90	90	90
	Zona 10	90,0	90	90	90	90
	MGA	100	99,5	100	100,2	100,5
	Troquel	100,1	100,1	100,3	99,2	100

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 14 se resumen en la Figura 14 y las Tablas 14a-14b.

Tabla 14a

Tiempo de muestreo	Medio de disolución	MEM - 1,2 mm x 1,1 mm							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
Comienzo: 10 min	SGF (normalizado)	42,8 (44,6)	62,4 (65,0)	81,9 (85,4)	93,7 (97,7)	95,7 (99,8)	95,2 (99,3)	95,4 (99,5)	95,9 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	47,9 (49,8)	69,3 (72,1)	88,9 (92,5)	94,3 (98,1)	96,2 (100,1)	96,0 (99,9)	95,1 (99,0)	96,1 (100,0)
Media: 35 min	SGF (normalizado)	39,8 (39,9)	65,8 (65,9)	92,1 (92,2)	100,1 (100,2)	100,9 (101,0)	100,4 (100,5)	100,5 (100,6)	99,9 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	51,0 (49,7)	78,2 (76,2)	98,1 (95,6)	102,0 (99,4)	101,5 (99,0)	102,4 (99,7)	102,5 (99,9)	102,6 (100,0)
Final: 70 min	SGF (normalizado)	46,2 (45,3)	73,9 (72,6)	96,0 (94,3)	102,2 (100,3)	102,7 (100,8)	102,4 (100,5)	102,1 (100,3)	101,8 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	57,4 (55,5)	84,8 (81,9)	101,5 (98,0)	102,9 (99,4)	102,5 (99,0)	103,5 (100,0)	103,6 (100,1)	103,5 (100,0)

Tabla 14b

Medio de disolución	MEM - 1,46 mm ± 0,05 x 1,15 mm ± 0,17; Tiempo de muestreo - Medio: 50 min							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	30,3 (31,0)	51,6 (52,8)	79,3 (81,0)	96,2 (98,3)	98,2 (100,4)	98,0 (100,1)	97,9 (100,1)	97,8 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	39,4 (40,4)	65,2 (66,8)	90,2 (92,5)	97,3 (99,7)	97,9 (100,4)	97,8 (100,2)	98,9 (101,4)	97,5 (100,0)

5 Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 14 se resumen en la Tabla 14c.

Tabla 14c

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,22 ± 0,11 x 1,06 ± 0,13	Peso (mg)	206,3	190,9	183,0	179,4	173,0	166,0	162,8
	% Reten	100,0	92,5	88,7	87,0	83,9	80,5	78,9
1,14 ± 0,09 x 1,12 ± 0,14	Peso (mg)	207	189,4	181,1	178,0	173,8	165,3	162,0
	% Reten	100,0	91,5	87,5	86,0	84,0	79,9	78,3
1,04 ± 0,14 x 1,10 ± 0,10	Peso (mg)	200,8	193,5	183,0	178,5	175,9	173,0	166,7
	% Reten	100,0	96,4	91,1	88,9	87,6	86,2	83,0
1,46 ± 0,05 x 1,15 ± 0,17	Peso (mg)	204,1	194,4	193,3	182,4	175,8	175,6	168,9
	% Reten	100,0	95,2	94,7	89,4	86,1	86,0	82,8

Ejemplo 15

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 15 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 15 siguiente.

5

Tabla 15

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6
Tiempo (min)		0	4	8	11	21	31
Velocidad del tornillo (rpm)		50	51	50	70	49	49
Par de torsión del motor (%)		5	53	59	58	54	54
Presión de fusión (psi)		0	33	2.280	2.470	1.950	2.030
Temp. de fusión (°C)		104	105	105	108	114	114
Vacío (mbares)		7	625	618	615	615	610
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	20,2	20,3	20	20,3	20,3	20,4
	Zona 2	74,9	74,8	74,8	74,8	74,9	75
	Zona 3	75	75,4	75,4	75,4	74,9	75
	Zona 4	89,9	90	90	90,1	100	100
	Zona 5	89,9	91,3	90	90,1	99,6	100
	Zona 6	90	91,1	91	90,5	100,2	100
	Zona 7	90,0	89,9	89,9	90,0	100,2	100
	Zona 8	90,0	90,7	90,7	90,5	97,4	97,2
	Zona 9	90,0	90,1	90,0	90,1	100	100
	Zona 10	90,0	90,0	90,0	90,0	99,5	99,3
	MGA	99,8	100,1	100	100,2	105,7	105,3
	Troquel	99,4	99,5	99,8	100	112,7	105,6
Intervalo de muestreo		7	8	9	10	11	12
Tiempo (min)		41	47	57	65	71	75
Velocidad del tornillo (rpm)		49	49	49	49	49	49
Par de torsión del motor (%)		55	54	54	54	54	52
Presión de fusión (psi)		2.010	2.090	2.150	2.120	2.130	2.060
Temp. de fusión (°C)		114	114	114	114	114	114
Vacío (mbares)		611	607	605	609	608	599
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	20,6	20,7	20,9	20,9	18,6	19,8
	Zona 2	74,9	75	75	75	75,1	75,1
	Zona 3	75,1	75	74,9	75	75	75
	Zona 4	100	100	100	100	100,1	100
	Zona 5	100,4	100	99,6	100	99,6	100,3

ES 2 603 278 T3

	Zona 6	99,3	100	100,5	100	100,4	100,6
	Zona 7	99,3	100	100,5	100	100,5	99
	Zona 8	96,8	97,6	100,2	100	100,1	99,8
	Zona 9	100	100	100	100	100	100
	Zona 10	98,9	100	100,3	100	99,2	100,3
	MGA	104,9	104,9	104,8	105	105	105,1
	Troquel	106,1	104,8	105,2	105	105,8	106

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 15 se resumen en las Figuras 15a y 15b y las Tablas 15a-15c.

Tabla 15a

MEM - 1,11 mm ± 0,14 x 1,15 mm ± 0,11); Tiempo de muestreo - Medio temprano: 15 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	38,5 (42,5)	60,3 (66,7)	79,9 (88,2)	89,6 (99,0)	89,5 (98,9)	90,9 (100,4)	89,7 (99,2)	90,5 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	49,6 (52,2)	74,1 (78,1)	90,0 (94,8)	94,5 (99,6)	94,5 (99,5)	95,2 (100,2)	94,8 (99,8)	95,0 (100,0)

Tabla 15b

Tiempo de muestreo	Medio de disolución	MEM - 1,3 mm x 1,3 mm							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
Comienzo: 10 min	SGF (normalizado)	32,3 (34,4)	48,9 (52,0)	70,1 (74,6)	88,3 (94,0)	93,5 (99,5)	92,5 (98,5)	93,9 (100,0)	-
	SGF/EtOH (normalizado)	43,4 (46,3)	64,5 (68,9)	83,6 (89,3)	92,8 (99,1)	94,0 (100,5)	94,9 (101,4)	93,6 (100,0)	-
Media temprana: 25 min	SGF (normalizado)	34,3 (35,8)	51,8 (54,1)	73,4 (76,6)	91,5 (95,5)	93,9 (98,0)	94,6 (98,7)	95,8 (100,0)	-
	SGF/EtOH (normalizado)	47,0 (49,0)	68,6 (71,6)	88,3 (92,1)	95,0 (99,1)	96,2 (100,4)	95,4 (99,6)	95,9 (100,0)	-
Media tardía: 55 min	SGF (normalizado)	35,2 (38,3)	52,8 (57,4)	73,8 (80,2)	89,0 (96,8)	90,7 (98,6)	92,9 (101,0)	91,1 (99,1)	92,0 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	44,4 (47,1)	66,0 (70,1)	85,6 (90,8)	93,0 (98,7)	95,0 (100,8)	95,3 (101,1)	95,3 (101,1)	94,2 (100,0)
Final: 68 min	SGF (normalizado)	36,9 (39,0)	54,4 (57,5)	76,4 (80,6)	92,6 (97,7)	94,0 (99,2)	95,3 (100,7)	94,7 (100,0)	-
	SGF/EtOH (normalizado)	47,9 (50,1)	69,7 (73,0)	87,0 (91,0)	92,8 (97,1)	95,3 (99,8)	93,8 (98,2)	95,5 (100,0)	-

Tabla 15c

MEM: 1,14 mm ± 0,06 x 1,56 mm ± 0,23; Tiempo de muestreo - Medio temprano: 35 min								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	27,7 (30,6)	41,3 (45,5)	60,1 (66,3)	78,5 (86,6)	87,5 (96,5)	89,2 (98,3)	90,4 (99,7)	90,7 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	35,4 (36,8)	55,6 (57,7)	75,9 (78,7)	91,8 (95,3)	94,8 (98,4)	97,1 (100,7)	94,9 (98,5)	96,4 (100,0)

5 Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 15 se resumen en la Tabla 15d.

Tabla 15d

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,32 ± 0,10 x 1,40 ± 0,12	Peso (mg)	205,4	204,5	204,1	202,1	201,5	200,0	197,7
	% Reten	100,0	99,6	99,4	98,4	98,1	97,4	96,3
1,11 ± 0,14 x 1,15 ± 0,11	Peso (mg)	202,2	200,2	199,9	198,7	195,4	193,3	194,2
	% Reten	100,0	99,0	98,9	98,3	96,6	95,6	96,0
1,28 ± 0,09 x 1,33 ± 0,15	Peso (mg)	205,1	199,9	199,2	198,2	198,1	197,8	193,4
	% Reten	100,0	97,5	97,1	96,6	96,6	96,4	94,3
1,44 ± 0,06 x 1,56 ± 0,23	Peso (mg)	208,1	202,5	200,1	199,4	196,3	195,2	193,4
	% Reten	100,0	97,3	96,2	95,8	94,3	93,8	92,9
1,23 ± 0,12 x 1,36 ± 0,17	Peso (mg)	208,5	204,8	203,8	202,5	200,8	200,5	199,3
	% Reten	100,0	98,2	97,7	97,1	96,3	96,2	95,6
1,27 ± 0,09 x 1,38 ± 0,13	Peso (mg)	203,1	198,1	195,5	194,9	192,8	191,8	191,2
	% Reten	100,0	97,5	96,3	96,0	94,9	94,4	94,1

Ejemplo 16

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 16 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 16 siguiente.

5

Tabla 16

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7
Tiempo (min)		0	4	12	20	23	36	45
Velocidad del tornillo (rpm)		150	150	200	200	250	150	200
Par de torsión del motor (%)		19	41	38	38	37	33	36
Presión de fusión (psi)		30	1.560	1.620	1.360	1.360	320	540
Temp. de fusión (°C)		106	112	117	121	120	111	114
Vacío (mbares)		9	41	335	362	324	375	369
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	17,6	19,2	20	22	22,8	21,3	22,3
	Zona 2	73,7	74,3	75	75	75	74,8	75,2
	Zona 3	76,1	75,6	75	74,9	75	76,2	74,5
	Zona 4	90	91,3	90	90	90	91,5	90
	Zona 5	90,8	90,1	90	90,8	90	92	89,4
	Zona 6	90,5	90	90	92,5	90	88,9	90,2
	Zona 7	90,1	89,9	90	91,5	90	90,2	90,9
	Zona 8	90	91,7	90	91,9	90	90	89,9
	Zona 9	90	90	90	90,1	90	88,9	90
	Zona 10	90,0	90,1	90	90,9	90	90	90,5
	MGA	102,6	104,7	105	106	105	103,9	105
	Troquel	123,6	115,1	105	105	105	104,4	105,2

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 16 se resumen en la Figura 16 y la Tabla 16a.

Tabla 16a

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 22- 50)	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	Medio de disolución SGF (normalizado)							
	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min
1,03 ± 0,09 x 1,09 ± 0,10, intervalo de muestreo 2 (Com)	22,8 (32,7)	34,6 (49,6)	49,7 (71,3)	63,2 (90,7)	67,8 (97,3)	69,2 (99,3)	69,6 (99,8)	69,7 (100,0)
1,16 ± 0,11 x 1,13 ± 0,13, intervalo de muestreo 4 (Med)	21,6 (29,3)	33,4 (45,3)	49,4 (67,1)	66,1 (89,7)	71,4 (97,0)	73,1 (99,2)	73,4 (99,7)	73,7 (100,0)
1,03 ± 0,11 x 1,16 ± 0,13, intervalo de muestreo 5 (Fin)	26,9 (33,0)	39,2 (48,1)	54,3 (66,6)	67,9 (83,3)	76,3 (93,6)	79,9 (98,0)	82,1 (100,7)	81,5 (100,0)
1,42 ± 0,10 x 1,32 ± 0,10, MEM en bruto mezclados (conjunto)	16,4 (23,0)	24,1 (33,6)	35,1 (49,0)	51,9 (72,5)	61,6 (86,1)	67,2 (93,8)	70,4 (98,3)	71,6 (100,0)
1,89 ± 0,20 x 2,00 ± 0,16, intervalo de muestreo 6 (Com)	10,8 (15,0)	16,3 (22,7)	25,0 (34,8)	39,8 (55,4)	51,7 (72,0)	60,3 (84,0)	66,0 (92,0)	71,8 (100,0)
1,71 ± 0,13 x 1,82 ± 0,14, intervalo de muestreo 7 (Fin)	13,3 (16,9)	20,9 (26,5)	31,5 (39,9)	49,2 (62,3)	61,0 (77,3)	69,2 (87,7)	74,7 (94,6)	79,0 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 16 se resumen en la Tabla 16b.

Tabla 16b

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 22-50)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,03 ± 0,09 x 1,09 ± 0,10, intervalo de muestreo 2 (Com)	Peso (mg)	204,9	198,1	195,0	189,9	185,7	180,4	178,9
	% Reten	100,0	96,7	95,2	92,7	90,6	88,0	87,3
1,16 ± 0,11 x 1,13 ± 0,13, intervalo de muestreo 4 (Med)	Peso (mg)	208,7	193,7	193,0	191,1	190,7	187,2	184,0
	% Reten	100,0	92,8	92,5	91,6	91,4	89,7	88,2
1,03 ± 0,11 x 1,16 ± 0,13, intervalo de muestreo 5 (Fin)	Peso (mg)	204,6	201,1	202,6	202,0	193,2	193,9	193,8
	% Reten	100,0	98,3	99,0	98,7	94,4	94,8	94,7
1,42 ± 0,10 x 1,32 ± 0,10, MEM en bruto mezclados (conjunto)	Peso (mg)	212,0	206,5	202,5	198,4	198,2	196,4	193,1
	% Reten	100,0	97,4	95,5	93,6	93,5	92,6	91,1
1,89 ± 0,20 x 2,00 ± 0,16, intervalo de muestreo 6 (Com)	Peso (mg)	204,9	194,1	187,8	185,3	183,3	180,8	178,3
	% Reten	100,0	94,7	91,7	90,4	89,5	88,2	87,0
1,71 ± 0,13 x 1,82 ± 0,14, intervalo de muestreo 7 (Fin)	Peso (mg)	209,9	202,6	199,1	194,5	192,2	189,6	187,4
	% Reten	100,0	96,5	94,9	92,7	91,6	90,3	89,3

Ejemplo 17

Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 17 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 17 siguiente.

5

Tabla 17

Intervalo de muestreo		1	2	3	4	5	6	7	8
Tiempo (min)		0	5	11	17	23	31	41	47
Velocidad del tornillo (rpm)		151	151	152	151	152	151	151	151
Par de torsión del motor (%)		16	39	40	40	40	31	35	35
Presión de fusión (psi)		0	1.450	1.430	1.430	1.420	360	420	370
Temp. de fusión (°C)		114	117	121	121	121	115	117	117
Vacío (mbares)		8	8	8	8	8	377	397	408
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25	25	25	25	25	25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	21	21,5	23,1	24	24,4	22,7	23,4	23,9
	Zona 2	75	74,7	74,9	75	75,1	74,6	74,5	75
	Zona 3	75,2	75,5	75,1	74,9	75,1	76,1	75,1	75
	Zona 4	90,1	90	90	90	90	90	90	90
	Zona 5	90,6	90,6	91,2	88,7	91,1	91,8	89	89,7
	Zona 6	90,4	89,9	92,3	87	93,2	92,8	90	87,6
	Zona 7	90,1	90,3	91,6	89,3	87,8	90,3	91,1	88,4
	Zona 8	90,0	91,5	89,5	89,4	90,2	90,7	89,9	88,9
	Zona 9	90	90	89,9	90	89,9	90	90	90
	Zona 10	90	90,1	90,6	91	87,1	90	90,3	90,1
	MGA	109,9	111,1	111,1	110,7	110	109,9	109,9	110,2
	Troquel	109,4	108,6	111,3	110	109,9	110,5	110,5	109,1

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 17 se resumen en la Figura 17 y Tablas 17a-17c.

Tabla 17a

Tiempo de muestreo	Medio de disolución	MEM ~ 1,2 mm x 1,2 mm							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min	1.080 min
2 (Com)	SGF (normalizado)	44,4 (56,4)	65,2 (82,8)	76,9 (97,7)	78,3 (99,5)	78,5 (99,8)	78,4 (99,6)	77,8 (98,9)	78,7 (100)
	SGF/EtOH (normalizado)	56,2 (70,4)	72,7 (91,2)	78,5 (98,4)	79,3 (99,4)	79,8 (100,0)	79,7 (99,9)	79,8 (100,1)	79,8 (100)
4 (Media)	SGF (normalizado)	49,9 (60,5)	71,5 (86,7)	81,2 (98,4)	81,7 (99,1)	82,4 (99,9)	82,1 (99,6)	82,1 (99,5)	82,5 (100)
	SGF/EtOH (normalizado)	59,2 (71,4)	76,2 (91,9)	81,5 (98,3)	82,2 (99,2)	82,4 (99,4)	82,5 (99,5)	82,6 (99,6)	82,9 (100)
7 (Final)	SGF (normalizado)	54,0 (63,2)	75,4 (88,1)	84,0 (98,2)	84,5 (98,8)	83,2 (97,2)	85, (99,9)	85,4 (99,9)	85,5 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	63,1 (73,6)	79,8 (93,0)	84,0 (97,9)	85,0 (99,1)	85,0 (99,1)	85,3 (99,5)	83,6 (97,5)	85,8 (100,0)

Tabla 17b

Medio de disolución	MEM ~ 1,5 mm x 1,15 mm; MEM brutos mezclados (Conjunto)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	37,3 (46,0)	57,7 (71,1)	76,2 (93,9)	80, (99,3)	81,5 (100,5)	82, (101,6)	82,4 (101,6)	81,1 (100,0)

5 Tabla 17c

Medio de disolución	MEM ~ 2 mm x 2 mm; MEM brutos mezclados (Conjunto)							
	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	21,9 (25,8)	35,6 (41,9)	56,8 (66,9)	70,2 (82,7)	77,7 (91,5)	82,3 (97,0)	83,0 (97,8)	84,9 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 17 se resumen en la Tabla 17d.

Tabla 17d

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 17-41)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,22 ± 0,12 x 1,30 ± 0,16, Com	Peso (mg)	210,3	202,3	197,1	194,6	191,9	189,5	186,9
	% Reten	100,0	96,2	93,7	92,5	91,3	90,1	88,9
1,18 ± 0,09 x 1,24 ± 0,17, Med	Peso (mg)	210,6	208,7	205,1	203,7	200,3	199,8	195,6
	% Reten	100,0	99,1	97,4	96,7	95,1	94,9	92,9
1,19 ± 0,11 x 1,15 ± 0,12, Fin	Peso (mg)	207,0	205,6	203,6	199,9	198,2	197,0	192,9
	% Reten	100,0	99,3	98,4	96,6	95,7	95,2	93,2
1,47 ± 0,09 x 1,45 ± 0,14, Conj	Peso (mg)	208,2	203,9	200,0	195,8	193,8	191,2	188,8
	% Reten	100,0	97,9	96,1	94,0	93,1	91,8	90,7
2,13 ± 0,16 x 2,20 ± 0,23, Conj	Peso (mg)	209,0	202,5	193,2	190,5	181,5	171,4	171,6
	% Reten	100,0	96,9	92,4	91,1	86,8	82,0	82,1

Ejemplo 18

5 Las condiciones de procesamiento para el Ejemplo 18 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 18 siguiente.

Tabla 18

Intervalo de muestreo		1	2
Tiempo (min)		70	76
Velocidad del tornillo (rpm)		151	151
Par de torsión del motor (%)		21	38
Presión de fusión (psi)		40	820
Temp. de fusión (°C)		116	118
Vacío (mbares)		8	8
Velocidad de alimentación (g/min)		25	25
Temperatura (°C)	Zona 1	22,6	24,7
	Zona 2	75,5	75,3
	Zona 3	75,4	74,8
	Zona 4	90,1	90
	Zona 5	91,3	88,3
	Zona 6	89,6	88,3
	Zona 7	89,9	89,6
	Zona 8	90,2	90,7
	Zona 9	90,1	90
	Zona 10	90	90,3
	MGA	110	110,8
	Troquel	110	111

Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 18 se resumen en la Figura 18 y las Tablas 18a-18b.

Tabla 18a

Tiempo de muestreo	Medio de disolución	MEM ~ 1 mm x 1 mm							
		% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
		60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min	1.080 min
1 (Com)	SGF (normalizado)	-	89,4 (95,2)	93,4 (99,5)	93,3 (100,0)	93,8 (100,0)	93,6 (99,7)	93,1 (99,2)	93,9 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	74,4 (77,6)	90,9 (94,8)	94,3 (98,3)	94,6 (98,6)	94,4 (98,4)	94,4 (98,5)	94,6 (98,6)	95,9 (100,0)
2 (Fin)	SGF (normalizado)	-	88,8 (95,0)	91,7 (98,2)	93,2 (99,8)	92,2 (98,8)	93,4 (100,1)	92,3 (98,8)	93,4 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	72,1 (77,5)	88,3 (94,9)	92,1 (99,0)	93,0 (99,9)	93,4 (100,4)	92,5 (99,4)	92,6 (99,5)	93,0 (100,0)

Tabla 18b

MEM: 1,27 mm ± 0,10 x 1,43 mm ± 0,15; MEM brutos mezclados (Conj)								
Medio de disolución	% Promedio de oxycodona HCl liberada (n = 2)							
	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	600 min	720 min	1.080 min
SGF (normalizado)	56,2 (60,7)	78,5 (84,8)	90,2 (97,4)	91,6 (98,9)	91,7 (99,0)	90,3 (97,5)	91,0 (98,3)	92,6 (100,0)

Los resultados del ensayo de trituración del Ejemplo 18 se resumen en la Tabla 18c.

Tabla 18c

Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 31-43)	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
		Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
1,05 ± 0,07 x 1,20 ± 0,16, Com	Peso (mg)	205,0	204,7	202,4	197,2	193,7	191,5	188,2
	% Reten	100,0	99,9	98,7	96,2	94,5	93,4	91,8
1,23 ± 0,07 x 1,22 ± 0,11, Fin	Peso (mg)	206,3	204,1	201,3	196,8	193,7	190,2	192,1
	% Reten	100,0	98,9	97,6	95,4	93,9	92,2	93,1
1,27 ± 0,10 x 1,43 ± 0,15, Conj	Peso (mg)	202,0	197,9	194,1	191,8	190,2	188,7	187,3
	% Reten	100,0	98,0	96,1	95,0	94,2	93,4	92,7

5

Ejemplos 19-36

Composición

Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ε-caprolactona) para los ejemplos 19-36 se resumen en las Tablas XIV a XIX siguientes:

10 Tabla XIV

Número de Ejemplo	19		20		21	
Ingrediente (Nombre Comercial)	Cantidad					
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)
Naltrexona HCl*	15,0	7,5	15,0	7,5	15,0	7,5
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	67,2	33,6	58,8	29,4	50,4	25,2
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	16,8	8,4	25,2	12,6	33,6	16,8
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
Total	100	50	100	50	100	50

15

20

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla XV

Número de Ejemplo	22		23		24		
	Cantidad						
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	
5	Naltrexona HCl*	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0
	Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	63,2	31,6	55,3	27,7	47,4	23,7
10	Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15,8	7,9	23,7	11,9	31,6	15,8
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
	Total	100	50	100	50	100	50

15 *Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla XVI

Número de Ejemplo	25		26		27		
	Cantidad						
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	
20	Naltrexona HCl*	25,0	12,5	25,0	12,5	25,0	12,5
	Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	59,2	29,6	51,8	25,9	44,4	22,2
	Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	14,8	7,4	22,2	11,1	29,6	14,8
25	Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
	Total	100	50	100	50	100	50

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla XVII

Número de Ejemplo	28		29		30	
	Cantidad					
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)
5 Naltrexona HCl*	15,0	7,5	15,0	7,5	15,0	7,5
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	67,2	33,6	58,8	29,4	50,4	25,2
10 Óxido de polietileno, Mw ~ 900.000 (PEO WSR 1105)	16,8	8,4	25,2	12,6	33,6	16,8
10 Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
Total	100	50	100	50	100	50

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla XVIII

Número de Ejemplo	31		32		33	
	Cantidad					
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)
15 Naltrexona HCl*	20,0	10,0	20,0	10,0	20,0	10,0
20 Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	63,2	31,6	55,3	27,7	47,4	23,7
20 Óxido de polietileno, Mw ~ 900.000 (PEO WSR 1105)	15,8	7,9	23,7	11,9	31,6	15,8
25 Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
Total	100	50	100	50	100	50

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Tabla XIX

Número de Ejemplo	34		35		36		
	Cantidad						
	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	(% p/p)	lote (g)	
5	Naltrexona HCl*	25,0	12,5	25,0	12,5	25,0	12,5
	Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	59,2	29,6	51,8	25,9	44,4	22,2
	Óxido de polietileno, Mw ~ 900.000 (PEO WSR 1105)	14,8	7,4	22,2	11,1	29,6	14,8
10	Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	0,5	1	0,5	1	0,5
	Total	100	50	100	50	100	50

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

Procedimiento de fabricación

- 15 1. Mezclado: la naltrexona HCl, poli(ε-caprolactona) (forma molida), óxido de polietileno y BHT molido se añadieron a un mortero de vidrio y se trituraron durante 30 s a 1 minuto, o hasta que fue visualmente homogénea, a temperatura ambiente.
2. Alimentación en el extrusor: los materiales mezclados en la Etapa 1 se añadieron al alimentador "Micro-Plunger" de Nano-16™.
- 20 3. Extrusión por fusión: la mezcla se dosificó en un extrusor Nano-16™. con 4 zonas de calentamiento, equipado con un adaptador controlado principal (MGA) con un troquel de un agujero de 1,5 mm para obtener hebras.
4. Enfriamiento: las hebras se tomaron en un transportador de 3,66 m equipado con 4 ventiladores y se enfriaron a temperatura ambiente.
- 25 Peletización: se usó un peletizador aguas abajo para peletizar la hebra en gránulos de 1,5 mm x 1,5 mm; la velocidad del transportador se incrementó o disminuyó para obtener hebras más finas o gruesas respectivamente.
- Las condiciones de procesamiento para los Ejemplos 19 a 36 en el momento del muestreo se resumen en la Tabla 19 siguiente.

Tabla 19

Ejemplo	Muestra*	Temperatura (°C)				Temp. de fusión (°C)	Velocidad del tornillo (rpm)	Velocidad del alimentador (cc/min)	Presión de fusión (psi)	Par torsión (gM)	TTQ (gM/min)
		Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4						
19	Media	42	63	71	80	78	100	5	798	1.681	10,33
	Final	42	63	71	80	80	100	5	816	1.636	22,68
20	Media	41	62	71	80	80	100	5	1.052	1.893	14,08
	Final	41	63	72	80	81	100	5	906	1.843	27,79
21	Media	41	62	71	80	80	100	5	997	1.628	10,63
	Final	41	63	71	80	82	100	6	1.323	2.159	29,43
22	Media	41	62	71	80	80	100	6	997	1.838	9,59
	Final	42	63	72	80	82	100	6	1.088	2.358	26,93
23	Media	41	62	71	80	80	100	6	1.178	1.949	11,07
	Final	41	63	72	80	82	100	6	1.197	2.658	23,33
24	Media	50	72	80	80	84	100	5	870	1.317	9,8
	Final	50	72	81	80	87	100	5	1.305	2.294	30,66
25	Media	50	71	80	80	84	100	5	526	1.142	5,78
	Final	51	73	81	80	86	100	5	1.197	2.586	30,29
26	Media	60	80	81	80	83	100	5	417	1.001	7,26
	Final	70	81	81	81	87	100	5	1.233	2.395	32,02
27	Media	80	81	80	80	83	100	5	925	1.296	5,93
	Final	90	91	90	91	95	100	5	1.487	2.350	30,19
28	Media	80	91	91	90	91	100	5	18	1.025	5,3
	Final	80	90	90	90	92	100	5	544	1.268	16,79
29	Media	80	90	90	90	92	100	5	308	1.097	7,06
	Final	80	90	91	90	93	100	5	489	1.376	21,79
30	Media	80	90	90	90	92	100	5	272	1.086	5,58
	Final	80	91	90	90	93	100	5	453	1.484	22,53
31	Media	80	90	90	90	92	100	5,5	399	1.157	6,11
	Final	80	91	91	90	93	100	5,5	508	1.613	21,37
32	Media	80	90	90	90	92	100	6	290	1.170	6,2
	Final	80	91	90	90	93	100	6	707	1.832	20,87
33	Media	80	91	91	90	93	150	7	471	1.458	6,33

	Final	80	91	91	90	95	150	7	653	1.729	16,24
34	Media	80	91	91	90	93	150	7	689	1.666	7,05
	Final	80	91	91	90	95	150	7	689	1.661	16,91
35	Media	80	91	91	90	93	150	7	598	1.587	6,97
	Final	80	91	91	90	95	150	7	671	1.540	16,14
36	Media	80	91	91	90	94	150	7	508	1.400	9,43
	Final	80	91	91	91	95	150	7	489	1.368	14,94

* Los términos "Media" y "Final" en la Tabla 19 se refieren a los valores de los parámetros en la mitad o final de la extrusión después de alcanzar el estado estacionario de extrusión (que fue aproximadamente 1-3 min).

El tiempo total de extrusión para los Ejemplos 19-36 varía de 15 a 20 minutos. Las muestras de MEM para realizar las medidas de ensayo de disolución y trituración para los Ejemplos 19 a 36 se tomaron de gránulos en bruto como conjuntos.

5

Los resultados del ensayo de trituración de los Ejemplos 19-36 se resumen en la Tabla 19a.

Tabla 19a

Ej.	Dimensión media del gránulo D (mm) x L (mm) (n = 10-22)*	Cantidad retenida	Molienda número/tiempo						
			Inicial/0s	1/10s	2/20s	3/30s	4/40s	5/50s	6/60s
19	1,76 ± 0,17 x 1,44 ± 0,19	Peso (mg)	201,2	189,6	168,2	156,2	154,4	139,8	136,2
		% Reten	100,0	94,2	83,60	77,6	76,7	69,5	67,7
20	1,78 ± 0,23 x 1,34 ± 0,26	Peso (mg)	203,4	198,3	193,4	183,4	154,9	146,4	153,9
		% Reten	100,0	97,5	95,08	90,2	76,2	72,0	75,7
21	1,93 ± 0,19 x 1,31 ± 0,25	Peso (mg)	205,4	187,8	181,8	176,4	159,9	150,2	146,2
		% Reten	100,0	91,4	88,51	85,9	77,8	73,1	71,2
22	1,65 ± 0,15 x 1,34 ± 0,18	Peso (mg)	201,4	182,3	164,6	142,1	133,2	129,2	123,7
		% Reten	100,0	90,5	81,73	70,6	66,1	64,2	61,4
23	1,63 ± 0,18 x 1,31 ± 0,24	Peso (mg)	206,7	179,8	174,4	149,6	135,2	129,8	117,4
		% Reten	100,0	87,0	84,37	72,4	65,4	62,8	56,8
24	1,77 ± 0,24 x 1,43 ± 0,21	Peso (mg)	205,7	184,5	168,3	156,7	138,9	128,1	118,6
		% Reten	100,0	89,7	81,8	76,2	67,5	62,3	57,7
25	1,63 ± 0,12 x 1,35 ± 0,09	Peso (mg)	201,8	174,5	158,8	145,8	131,2	120,1	113,0
		% Reten	100,0	86,5	78,69	72,2	65,0	59,5	56,0
26	1,66 ± 0,14 x 1,25 ± 0,15	Peso (mg)	205,8	189,5	165,3	150,3	143,8	123,4	116,5
		% Reten	100,0	92,1	80,32	73,0	69,9	60,0	56,6
27	1,68 ± 0,21 x 1,41 ± 0,17	Peso (mg)	204,3	182,2	160,2	140,6	132,2	119,1	106,1
		% Reten	100,0	89,2	78,4	68,8	64,7	58,3	51,9
28	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	206,7	194,8	173,9	155,1	138,5	114,8	106,2
		% Reten	100,0	94,2	84,13	75,0	67,0	55,5	51,4

29	1,78 ± 0,15 x 0,22 ± 0,16	Peso (mg)	206,6	199,7	196,6	189,4	182,7	168,5	154,1
		% Reten	100,0	96,7	95,16	91,7	88,4	81,6	74,6
30	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	206,1	194,5	185,9	170,8	161,1	142,8	123,0
		% Reten	100,0	94,4	90,20	82,9	78,2	69,3	59,7
31	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	204,1	185,8	167,5	149,1	122,6	112,7	96,4
		% Reten	100,0	91,0	82,1	73,1	60,1	55,2	47,2
32	1,38 ± 0,07 x 1,04 ± 0,27	Peso (mg)	205,6	193,1	174,1	161,5	144,3	128,1	110,6
		% Reten	100,0	93,9	84,7	78,6	70,2	62,3	53,8
33	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	204,2	187,0	171,3	155,7	132,7	123,7	100,8
		% Reten	100,0	91,6	83,9	76,2	65,0	60,6	49,4
34	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	203,6	192,0	184,7	162,4	143,3	127,2	123,6
		% Reten	100,0	94,3	90,7	79,8	70,4	62,5	60,7
35	1,69 ± 0,19 x 1,37 ± 0,09	Peso (mg)	207,3	195,1	168,7	150,5	130,4	111,7	98,6
		% Reten	100,0	94,1	81,4	72,6	62,9	53,9	47,6
36	~ 1,5 x 1,5	Peso (mg)	205,8	200,2	191,0	176,3	160,4	150,1	139,0
		% Reten	100,0	97,3	92,8	87,1	77,9	72,9	67,5

* El análisis de la dimensión de los gránulos no se realizó para los Ejemplos 28, 30, 31, 33, 34 y 36.

Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 19-21 en cápsulas se resumen en la Figura 19a y la Tabla 19b.

Tabla 19b

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
19	SGF (normalizado)	34,4 (33,6)	48,1 (46,9)	65,3 (63,6)	86,4 (84,2)	97,7 (95,3)	102,9 (100,4)	104,0 (101,5)	102,6 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	35,0 (32,7)	51,4 (48,0)	69,9 (65,3)	90,2 (84,3)	101,1 (94,5)	104,1 (97,3)	106,1 (99,2)	107,0 (100,0)
20	SGF (normalizado)	39,8 (41,0)	59,4 (61,1)	81,8 (84,2)	95,3 (98,0)	96,3 (99,1)	96,0 (98,8)	96,2 (99,0)	97,2 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	38,0 (37,6)	59,7 (59,0)	82,1 (81,2)	95,5 (94,4)	98,9 (97,8)	99,1 (97,9)	100,1 (98,9)	101,2 (100,0)
21	SGF (normalizado)	56,7 (56,3)	82,6 (82,1)	97,6 (96,9)	99,5 (98,8)	100,5 (99,9)	100,1 (99,5)	100,1 (99,4)	100,7 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	49,9 (47,8)	77,4 (74,0)	96,9 (92,7)	100,6 (96,3)	102,4 (98,0)	102,3 (97,8)	103,1 (98,6)	104,5 (100,0)

5

Para el Ejemplo 20, las hebras de dimensiones más gruesas y finas también se recogieron y peletizaron. Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 20 en cápsulas con un tamaño de gránulo menor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 19c, los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 20 en cápsulas con un tamaño de gránulo mayor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 19d. Los resultados de disolución para todos los MEM del Ejemplo 20 en cápsulas se resumen en la Figura 19b.

10

Tabla 19c

MEM: 1,06 mm ± 0,05 x 1,36 mm ± 0,30							
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	58,8 (65,1)	77,6 (85,9)	90,0 (99,7)	94,1 (104,2)	94,5 (104,7)	94,2 (104,3)	90,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	62,6 (62,8)	78,8 (79,1)	92,0 (92,3)	96,9 (97,3)	99,6 (100,0)	99,3 (99,7)	99,6 (100,0)

Tabla 19d

MEM: 2,46 mm ± 0,17 x 1,98 mm ± 0,34							
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	32,4 (34,7)	45,8 (49,0)	63,0 (67,5)	82,8 (88,7)	95,3 (102,1)	92,1 (98,7)	93,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	33,9 (33,1)	45,5 (44,4)	63,3 (61,8)	84,8 (82,7)	100,1 (97,7)	101,9 (99,4)	102,5 (100,0)

- 5 Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 22-24 en cápsulas se resumen en la Figura 20a y la Tabla 20a.

Tabla 20a

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
22	SGF (normalizado)	56,8 (52,4)	79,6 (73,5)	100,6 (93,0)	107,3 (99,1)	108,8 (100,5)	108,6 (100,3)	108,6 (100,3)	108,2 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	51,8 (45,4)	76,0 (66,6)	98,7 (86,5)	107,7 (94,3)	110,0 (96,4)	110,2 (96,5)	111,4 (97,6)	114,1 (100,0)
23	SGF (normalizado)	46,8 (50,5)	68,4 (73,8)	88,4 (95,5)	92,1 (100,0)	92,6 (100,3)	92,9 (100,3)	92,9 (100,3)	92,6 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	44,6 (45,3)	66,8 (67,7)	87,0 (88,3)	93,4 (94,8)	94,6 (96,0)	95,1 (96,5)	96,2 (97,6)	98,6 (100,0)
24	SGF (normalizado)	73,1 (69,1)	97,8 (92,4)	105,0 (99,2)	104,8 (99,1)	105,1 (99,3)	105,4 (99,7)	105,8 (100,0)	105,8 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	67,4 (61,1)	92,6 (84,0)	104,5 (94,7)	106,2 (96,3)	106,2 (96,3)	107,1 (97,1)	108,2 (98,1)	110,3 (100,0)

- 10 Para el Ejemplo 23 las hebras de dimensiones más gruesas y finas también se recogieron y peletizaron. Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 23 en cápsulas con un tamaño de gránulo menor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 20b, los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 23 en cápsulas con un tamaño de gránulo mayor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 20c. Los resultados de disolución para todos los MEM del Ejemplo 23 en cápsulas se resumen en la Figura 20b.

Tabla 20b

MEM: 0,75 mm ± 0,23 x 1,31 mm ± 0,55							
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	63,1 (77,9)	78,0 (96,3)	82,1 (101,4)	82,6 (101,9)	83,4 (102,9)	82,8 (102,2)	81,0 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	61,4 (72,1)	75,5 (88,6)	82,6 (97,0)	83,6 (98,2)	84,7 (99,5)	85,1 (99,9)	85,2 (100,0)

Tabla 20c

MEM: 2,56 mm ± 0,12 x 1,73 mm ± 0,20							
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	35,4 (46,5)	50,4 (66,1)	68,1 (89,2)	77,9 (102,1)	79,9 (104,7)	80,9 (106,0)	76,3 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	35,9 (43,9)	49,5 (60,6)	67,2 (82,2)	77,7 (95,2)	80,8 (98,9)	81,7 (100,0)	81,7 (100,0)

- 5 Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 25-27 en cápsulas se resumen en la Figura 21a y la Tabla 21a.

Tabla 21a

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
25	SGF (normalizado)	54,2 (54,9)	75,6 (76,7)	93,4 (94,7)	96,6 (98,0)	97,1 (98,5)	97,2 (98,5)	97,8 (99,1)	98,6 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	52,9 (54,9)	70,6 (73,3)	89,3 (92,7)	95,2 (98,8)	95,7 (99,3)	96,0 (99,6)	94,9 (98,4)	96,4 (100,0)
26	SGF (normalizado)	74,5 (70,0)	99,6 (93,7)	104,5 (98,3)	104,9 (98,6)	105,2 (98,9)	105,2 (98,9)	105,6 (99,2)	106,4 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	68,3 (66,2)	90,9 (88,1)	100,8 (97,7)	101,9 (98,7)	102,2 (99,0)	100,9 (97,8)	101,2 (98,0)	103,2 (100,0)
27	SGF (normalizado)	54,2 (59,0)	76,3 (83,1)	89,0 (96,9)	90,4 (98,5)	91,0 (99,2)	91,0 (99,1)	91,3 (99,5)	91,8 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	52,5 (57,0)	72,9 (79,3)	87,2 (94,7)	90,1 (97,9)	90,6 (98,4)	88,9 (96,6)	89,8 (97,6)	92,1 (100,0)

- 10 Para el Ejemplo 26 las hebras de dimensiones más gruesas y finas también se recogieron y peletizaron. Los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 26 en cápsulas con un tamaño de gránulo menor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 21b, los resultados de disolución para los MEM del Ejemplo 26 en cápsulas con un tamaño de gránulo mayor de 1,5 mm x 1,5 mm se resumen en la Tabla 21c. Los resultados de disolución para todos los MEM del Ejemplo 26 en cápsulas se resumen en la Figura 21b.

Tabla 21b

		MEM: 1,00 mm ± 0,04 x 1,24 mm ± 0,39					
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	93,4 (95,9)	98,0 (100,6)	97,8 (100,5)	97,6 (100,2)	98,3 (100,9)	93,2 (95,7)	97,4 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	93,8 (90,5)	99,9 (96,4)	100,4 (97,0)	100,6 (97,1)	102,6 (99,0)	103,1 (99,5)	103,6 (100,0)

Tabla 21c

		MEM: 2,35 mm ± 0,12 x 1,92 mm ± 0,45					
Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)						
	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min	600 min	720 min
SGF (normalizado)	41,1 (54,8)	57,8 (77,0)	74,3 (98,9)	80,8 (107,7)	80,9 (107,8)	75,9 (101,1)	75,1 (100,0)
SGF/EtOH (normalizado)	41,8 (48,1)	56,4 (65,0)	74,3 (85,6)	84,1 (96,8)	85,8 (98,8)	86,6 (99,7)	86,9 (100,0)

5 Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 28-30 en cápsulas se resumen en la Figura 22 y la Tabla 22.

Tabla 22

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)*							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
28	SGF (normalizado)	45,4 (50,5)	66,7 (74,3)	84,0 (93,5)	88,5 (98,5)	88,8 (98,9)	89,0 (99,1)	89,5 (99,6)	89,8 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	44,4 (50,6)	66,4 (75,7)	83,3 (95,0)	86,9 (99,0)	87,5 (99,8)	85,6 (97,6)	86,9 (99,0)	87,7 (100,0)
29	SGF (normalizado)	60,9 (59,4)	90,8 (88,6)	100,0 (97,5)	100,6 (98,2)	101,1 (98,6)	101,2 (98,7)	102,0 (99,5)	102,5 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	52,6 (53,3)	83,2 (84,3)	96,8 (98,1)	98,3 (99,6)	99,0 (100,3)	97,0 (98,3)	97,9 (99,2)	98,7 (100,0)
30	SGF (normalizado)	79,5 (76,1)	99,2 (95,0)	102,3 (97,9)	102,6 (98,2)	102,9 (98,5)	102,9 (98,6)	103,6 (99,2)	104,4 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	64,1 (65,0)	91,1 (92,4)	97,3 (98,8)	97,7 (99,1)	98,7 (100,2)	96,6 (98,0)	97,6 (99,1)	98,5 (100,0)

* n = 1 para el Ejemplo 29.

Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 31-33 en cápsulas se resumen en la Figura 23 y la Tabla 23.

Tabla 23

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
31	SGF (normalizado)	52,8 (56,3)	74,9 (79,9)	89,6 (95,6)	92,1 (98,2)	92,6 (98,8)	92,6 (98,8)	93,1 (99,4)	93,7 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	51,5 (52,2)	76,7 (77,8)	91,6 (92,9)	93,4 (94,7)	95,1 (96,4)	94,8 (96,0)	97,0 (98,3)	98,7 (100,0)
32	SGF (normalizado)	74,7 (68,5)	99,7 (91,5)	106,1 (97,4)	106,5 (97,7)	106,7 (97,9)	107,1 (98,3)	107,8 (98,9)	109,0 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	66,6 (57,7)	98,3 (85,2)	107,6 (93,3)	108,8 (94,3)	110,6 (95,9)	111,2 (96,4)	113,5 (98,4)	115,3 (100,0)
33	SGF (normalizado)	73,0 (70,2)	96,5 (92,7)	101,7 (97,7)	101,9 (97,9)	102,3 (98,3)	102,7 (98,7)	103,1 (99,0)	104,1 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	65,1 (61,4)	92,0 (86,8)	99,6 (93,9)	101,0 (95,2)	102,2 (96,4)	103,4 (97,5)	104,8 (98,9)	106,0 (100,0)

Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 34-36 en cápsulas se resumen en la Figura 24 y la Tabla 24.

5 Tabla 24

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
34	SGF (normalizado)	56,4 (59,2)	77,2 (81,0)	89,6 (94,0)	93,8 (98,4)	94,3 (99,0)	94,6 (99,3)	94,0 (98,6)	95,3 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	51,0 (51,8)	75,5 (76,7)	90,1 (91,5)	94,3 (95,8)	95,4 (96,9)	96,3 (97,8)	97,4 (98,9)	98,5 (100,0)
35	SGF (normalizado)	60,7 (61,7)	83,6 (85,0)	96,1 (97,7)	97,3 (98,9)	97,8 (99,4)	98,2 (99,8)	96,6 (98,2)	98,4 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	53,3 (51,5)	80,6 (77,9)	96,5 (93,2)	98,7 (95,3)	99,9 (96,5)	100,3 (96,9)	102,0 (98,6)	103,5 (100,0)
36	SGF (normalizado)	75,4 (75,3)	94,4 (94,3)	98,4 (98,3)	98,9 (98,8)	99,1 (99,0)	99,5 (99,4)	98,7 (98,6)	100,1 (100,0)
	SGF/EtOH (normalizado)	64,5 (60,8)	92,2 (87,1)	100,9 (95,3)	101,7 (96,0)	102,0 (96,3)	103,1 (97,3)	104,7 (98,8)	105,9 (100,0)

Ejemplos 37 a 41

Composición

10 Las composiciones de los multi-particulados extruidos por fusión (MEM) de poli(ϵ -caprolactona) para el Ejemplo 37 y los Ejemplos comparativos 38 a 41 se resumen en la Tabla XX siguiente:

Tabla XX

Número de Ejemplo	37	38	39	40	41
Ingrediente	Cantidad (% p/p)				
Naltrexona HCl*	15	15	15	15	15
Poli(ε-caprolactona), Mn ~ 42.500	69	69	69	69	69
Óxido de polietileno, Mw ~ 100.000 (PEO WSR N10)	15	-	-	-	-
Alginato de sodio	-	15	-	-	-
Pectina	-	-	-	15	-
Agar	-	-	15	-	-
Hidroxi etil metil celulosa	-	-	-	-	15
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100

*Cantidad no corregida para agua o impurezas.

5 El procedimiento de fabricación para los Ejemplos 37 a 41 corresponde al procedimiento de fabricación para los Ejemplos 19 a 36.

Los resultados de disolución para los MEM de los Ejemplos 37-41 en cápsulas se resumen en la Figura 25 y la Tabla 25.

Tabla 25

Ej.	Medio de disolución	% Promedio de naltrexona HCl liberada (n = 2)*							
		30 min	60 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min	1.080 min
37	SGF	24,2	36,6	54,7	77,4	91,4	100,0	105,9	107,1
	SGF/EtOH	28,0	44,4	65,0	87,3	97,9	103,4	105,7	106,6
38	SGF	-	9,8	13,8	19,8	-	29,1	36,5	46,5
	SGF/EtOH	-	20,1	28,8	39,3	-	54,6	66,5	76,2
39	SGF	-	9,2	12,5	18,9	-	27,2	34,1	43,4
	SGF/EtOH	-	20,4	31,2	44,3	-	62,6	74,3	85,5
40	SGF	-	9,9	13,5	19,1	-	27,3	33,5	41,3
	SGF/EtOH	-	20,0	28,5	39,6	-	56,1	67,7	79,1
41	SGF	-	9,3	12,5	17,9	-	25,5	31,4	38,9
	SGF/EtOH	-	21,8	32,6	46,4	-	65,4	77,1	89,6

10 La Figura 25 muestra que el óxido de polietileno es superior a los otros materiales ensayados (alginato de sodio, pectina, agar e hidroxi etil metil celulosa) respecto a proporcionar resistencia al alcohol.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, que comprende una mezcla en la forma de una formulación de matriz de liberación prolongada, comprendiendo la mezcla:

- 5 (1) al menos una poli(ϵ -caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000, y
- (2) al menos un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000, y
- (3) al menos un agente activo.

10 2. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según la reivindicación 1, en la que la poli(ϵ -caprolactona) tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 200.000, o de aproximadamente 105.000 a aproximadamente 200.000.

15 3. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la poli(ϵ -caprolactona) está presente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 85% en peso o en una cantidad de menos de 50% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

4. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 40.000 a menos de 1.000.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 300.000, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 200.000.

20 5. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el óxido de polietileno está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso, o al menos aproximadamente 13% en peso, o al menos aproximadamente 15% en peso, o al menos aproximadamente 20% en peso, o al menos aproximadamente 25% en peso, o al menos aproximadamente 30% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada o en la que el óxido de polietileno está presente en una

25 cantidad de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 13% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 35% en peso de la formulación de matriz de liberación

30 prolongada.

6. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende al menos un retardante adicional, seleccionado preferiblemente del grupo de hidrocarburos de cadena larga (C_8 - C_{50}) sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos tal como behenato

35 de glicerilo, aceites minerales y vegetales y ceras.

7. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada de la reivindicación 6, en la que el retardante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso a 10% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada, preferiblemente en la que el retardante es behenato de glicerilo y está presente en una cantidad de aproximadamente 2% en peso a 7% en peso.

40 8. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente activo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso, o al menos aproximadamente 12,5% en peso, o al menos aproximadamente 15% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada o en la que el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a

45 aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 12,5% en peso a aproximadamente 25% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

9. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente activo es un analgésico opioide seleccionado del grupo que consiste en alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfinina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmeltiambuteno, 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, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, profetacina, promedol, properidina, propoxifeno,

55

sufentanil, tilidina, tramadol, las sales, hidratos, solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, las sales, hidratos, solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

5 10. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según la reivindicación 9, en la que el analgésico opioide es oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente hidrocioruro de oxycodona, y en la que la forma de dosificación comprende preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocioruro de oxycodona tal como 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 hidrocioruro de oxycodona y en la que el hidrocioruro de oxycodona está presente preferiblemente en una cantidad de más de 15% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

10 11. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada de la reivindicación 9, en la que el analgésico opioide es oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente hidrocioruro de oximorfona, y en la que la forma de dosificación comprende preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de hidrocioruro de oximorfona tal como 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 hidrocioruro de oximorfona.

15 12. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada de la reivindicación 9, en la que el analgésico opioide es hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, preferiblemente hidrocioruro de hidromorfona, y en la que la forma de dosificación comprende preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocioruro de hidromorfona tal como 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 hidrocioruro de hidromorfona.

20 13. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente activo es un antagonista opioide, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en naloxona, naltrexona, nalmefeno, y las sales, hidratos, solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

25 14. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada de la reivindicación 13, en la que el antagonista opioide es hidrocioruro de naltrexona y la forma de dosificación comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de hidrocioruro de naltrexona tal como 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg ó 60 mg de hidrocioruro de naltrexona y en la que el hidrocioruro de naltrexona está presente preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso de la formulación de matriz de liberación prolongada.

30 15. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada está en forma multi-particulada, preferiblemente en la que los multi-particulados tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mm.

35 16. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según la reivindicación 15, en la que los multi-particulados están dispuestos en una cápsula.

40 17. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada está en la forma de un comprimido.

45 18. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se trata con calor, preferiblemente se cura, o se forma por fusión tal como moldeo por un método de extrusión por fusión, un método de fundición, un método de moldeo por inyección, o por compresión directa coin la aplicación simultánea de temperatura elevada, o

en la que la formulación de matriz de liberación prolongada se moldea por compresión directa.

50 19. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, 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, de aproximadamente 12,5% a aproximadamente 55% (en peso) de agente activo liberado después de 60 minutos, de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 120 minutos, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 240 minutos, y de aproximadamente 55% a aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 360 minutos.

55 20. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución in-vitro del

- agente activo, cuando se mide por el Método de Cesta USP a 100 rpm a 900 ml de fluido gástrico simulado a 37⁰C, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% (en peso) de agente activo liberado después de 30 minutos, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% (en peso) de agente activo liberado después de 60 minutos, de aproximadamente 30% a aproximadamente 65% (en peso) de agente activo liberado después de 120 minutos, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (en peso) de agente activo liberado después de 240 minutos, y de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% (en peso) de agente activo liberado después de 360 minutos.
21. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en la que el agente activo es hidrocloreto de oxicodona, o hidrocloreto de hidromorfona, o hidrocloreto de oximorfona.
22. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que la forma de dosificación es resistente a la extracción con alcohol.
23. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, que 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 (SGF) que comprende etanol al 40% a 37⁰C, caracterizado por la cantidad en porcentaje de agente activo liberado a los 30 minutos, o a 60 minutos, o a 120 minutos, o a 240 minutos, o a 360 minutos de disolución que no se desvía más de 20% puntos, o no más de 15% puntos, o no más de 10% puntos, o no más de 5% 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 (SGF) a 37⁰C sin etanol.
24. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en la que el agente activo es hidrocloreto de oxicodona, o hidrocloreto de hidromorfona, o hidrocloreto de oximorfona, o hidrocloreto de naltrexona y/o
- en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además al menos un retardante.
25. La forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la forma de dosificación es resistente a la trituración, preferiblemente en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 10 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de la cantidad inicial de la forma de dosificación y/o
- en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 20 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90% de la cantidad inicial de la forma de dosificación y/o
- en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 30 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85% de la cantidad inicial de la forma de dosificación y/o
- en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 40 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 60% o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80% de la cantidad inicial de la forma de dosificación y/o
- en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 50 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75% de la cantidad inicial de la forma de dosificación y/o
- en la que la forma de dosificación, después de trituración durante 60 segundos en un molinillo de café, proporciona una cantidad de material retenido por una malla #30 de al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85% de la cantidad inicial de la forma de dosificación.
26. Un proceso para preparar la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 que comprende las etapas de:
1. combinar la poli(ε-caprolactona), el óxido de polietileno, el agente activo, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes para formar una mezcla;
 2. alimentar la mezcla de la etapa 1 en un dispensador volumétrico de único tornillo;

3. dosificar la mezcla del dispensador en un extrusor de doble tornillo y procesar la mezcla a temperatura elevada en hebras;
4. tomar las hebras de la etapa 3 del extrusor y enfriar las hebras; y
5. peletizar las hebras enfriadas de la etapa 4 cortándolas en gránulos; o proporcionar cortes cortando las hebras enfriadas de la etapa 4 en cortes de comprimido con una cuchilla;
- preferiblemente comprendiendo además las etapas de:
6. dosificar los gránulos de la etapa 5 en un extrusor de doble tornillo y procesarlos a temperatura elevada en hebras;
7. tomar y enfriar las hebras; y
- 10 8. peletizar las hebras enfriadas cortándolas en gránulos, preferiblemente en el que la poli(ϵ -caprolactona) se usa en la etapa 1 en la forma de copos o material molido que tiene un diámetro de menos de o igual a 840 μm .
27. Un proceso para preparar la forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende las etapas de:
- 15 1. mezclar el óxido de polietileno, el agente activo, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes, excepto la poli(ϵ -caprolactona), para formar una primera composición;
2. alimentar la primera composición de la etapa 1 en una primera tolva de un primer dispensador volumétrico equipado con un primer ensamblaje de único tornillo;
- 20 3. alimentar la poli(ϵ -caprolactona) como una segunda composición en una segunda tolva de un segundo dispensador volumétrico equipado con un segundo ensamblaje de tornillo mayor que el primer ensamblaje de tornillo;
4. calibrar la velocidad de alimentación de los dos dispensadores según la proporción relativa de la primera y segunda composición para obtener una velocidad de alimentación total;
- 25 5. dosificar la primera y segunda composiciones en un extrusor de doble tornillo y procesar el extrudado resultante a temperatura elevada en hebras;
6. tomar y enfriar las hebras de la etapa 5; y
7. peletizar las hebras enfriadas de la etapa 6 cortándolas en gránulos.
28. Una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada que se puede obtener por un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27.
- 30 29 Una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso en el tratamiento del dolor, en la que el agente activo es un analgésico opioide.
- 30 30. Uso de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000 en una formulación de matriz de liberación prolongada en una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además un agente activo y poli(ϵ -caprolactona) para impartir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la extracción con alcohol.
- 35 31. Uso de poli(ϵ -caprolactona) que tiene un peso molecular promedio en número aproximado de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 200.000 en una formulación de matriz de liberación prolongada en una forma farmacéutica de dosificación sólida de liberación prolongada, en la que la formulación de matriz de liberación prolongada comprende además un agente activo y óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en peso aproximado de aproximadamente 10.000 a menos de 1.000.000 para impartir a la forma de dosificación sólida de liberación prolongada resistencia a la trituración.
- 40

Figura 1

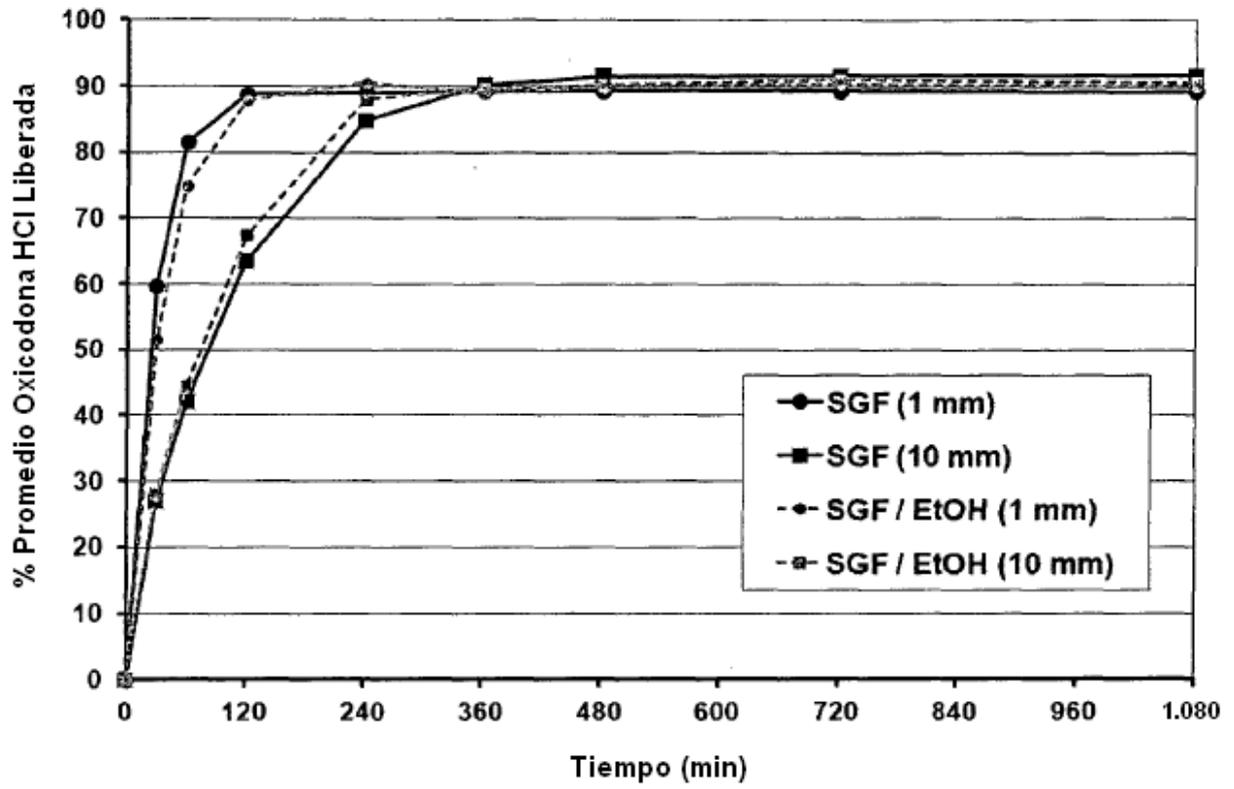


Figura 2

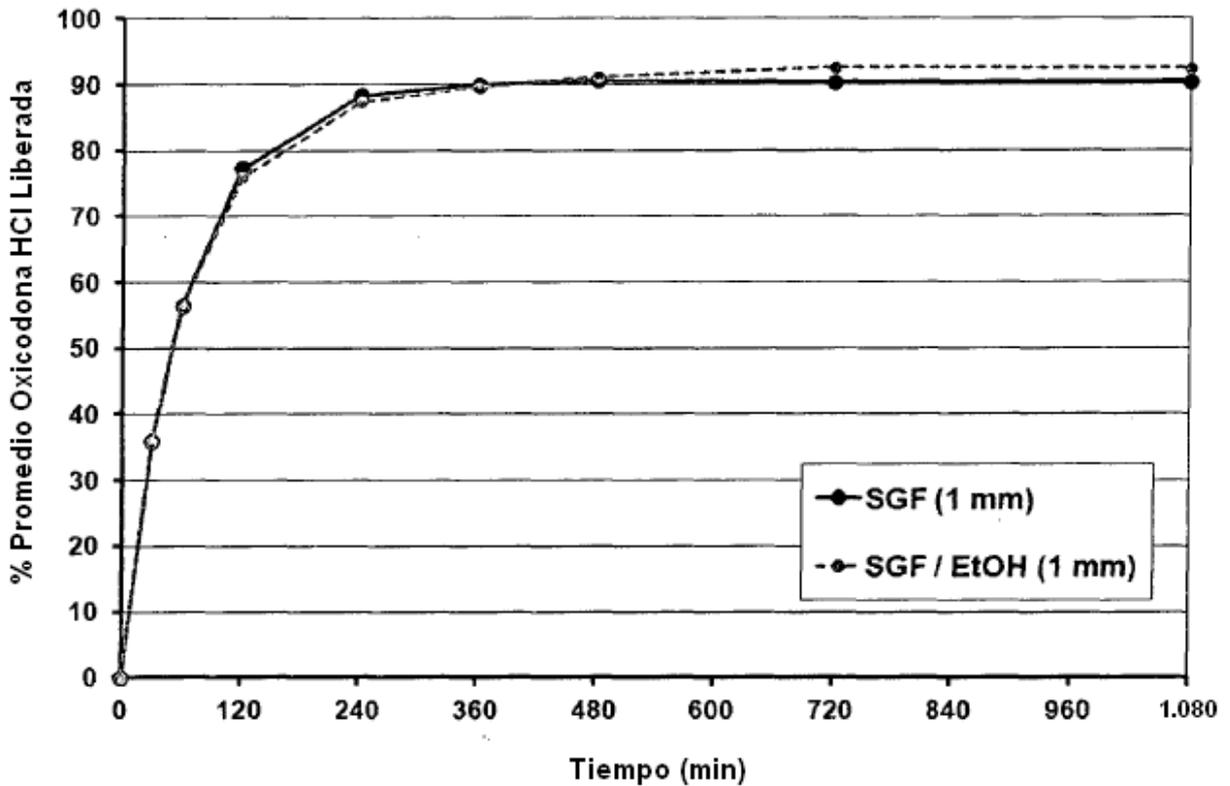


Figura 3

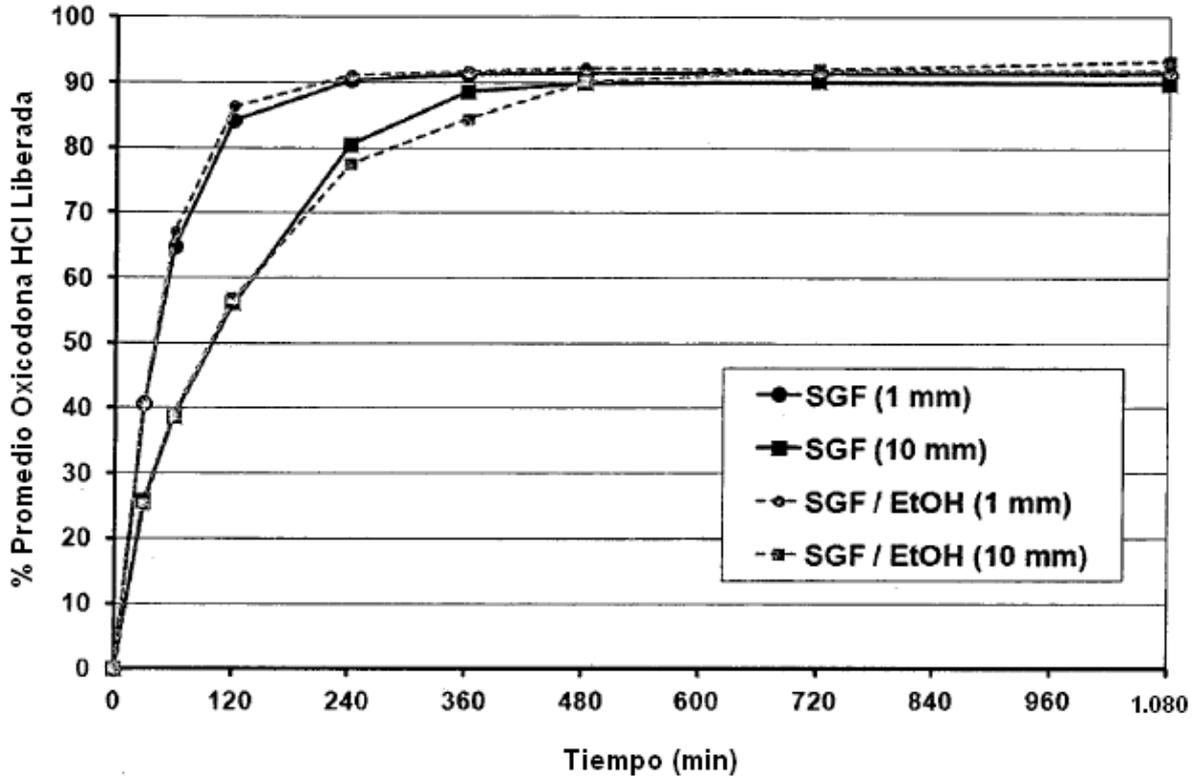


Figura 4

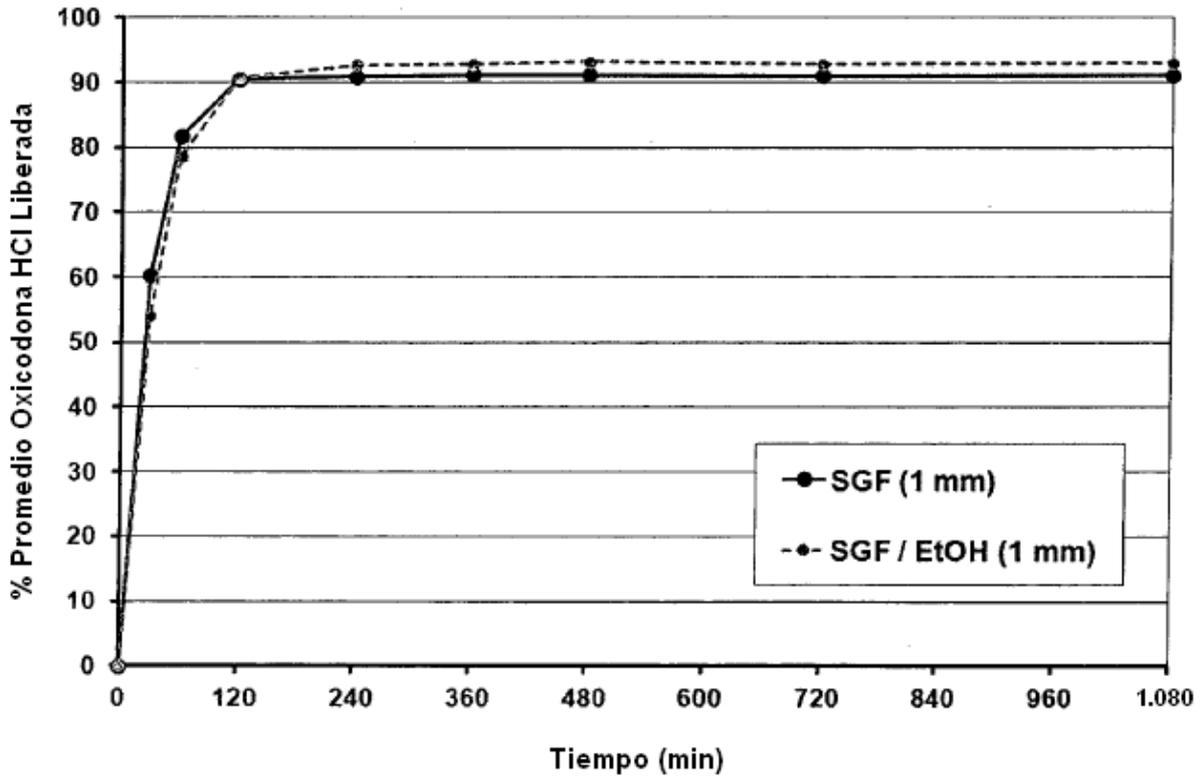


Figura 5

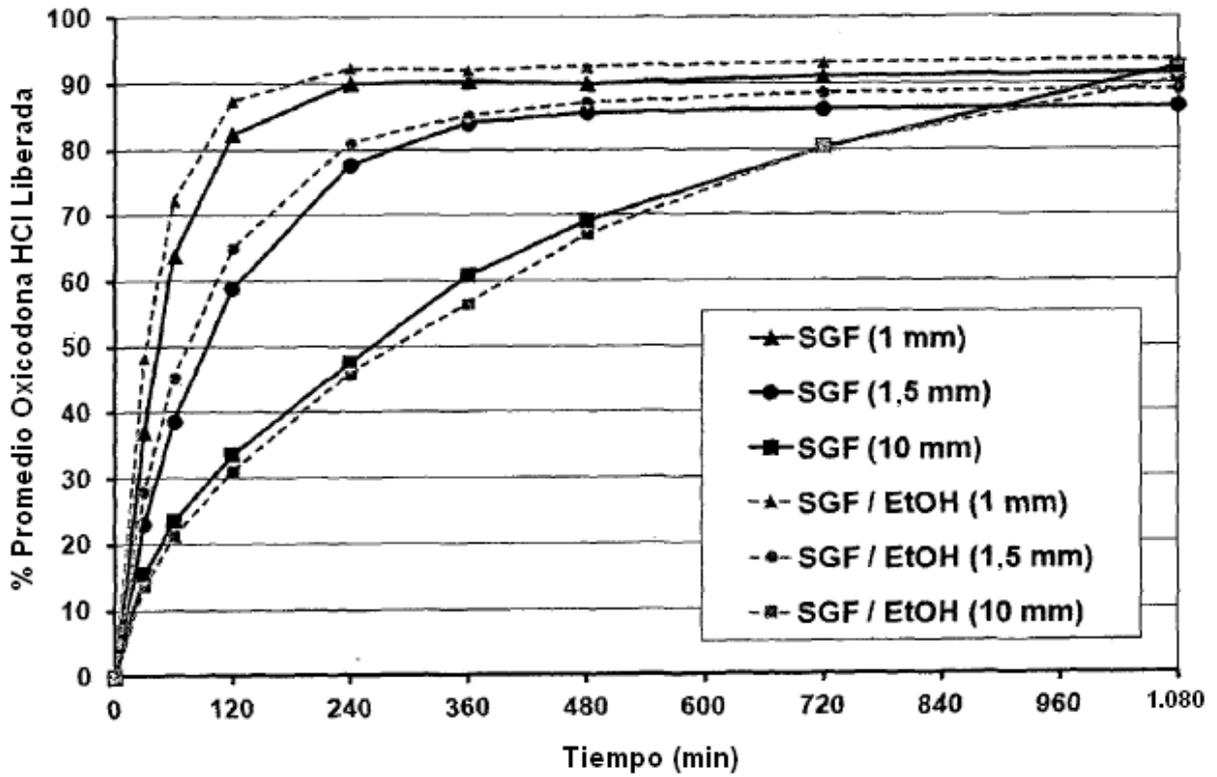


Figura 6

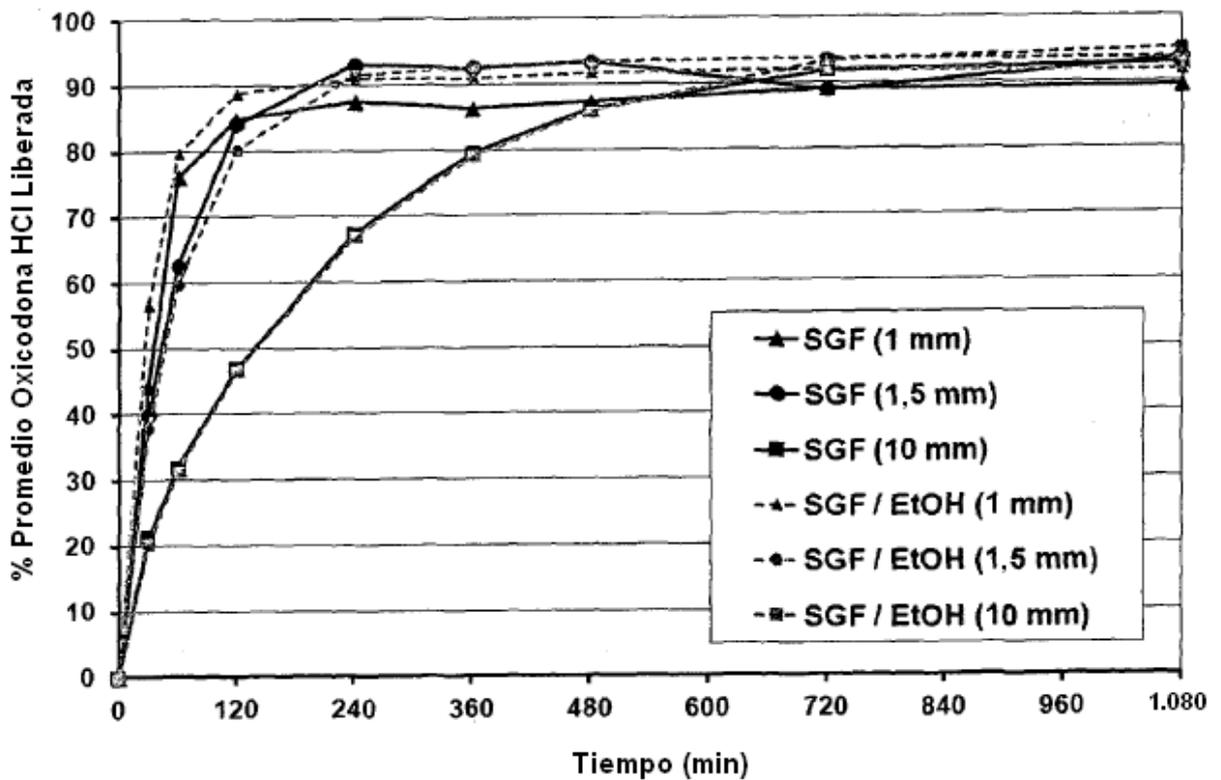


Figura 7a

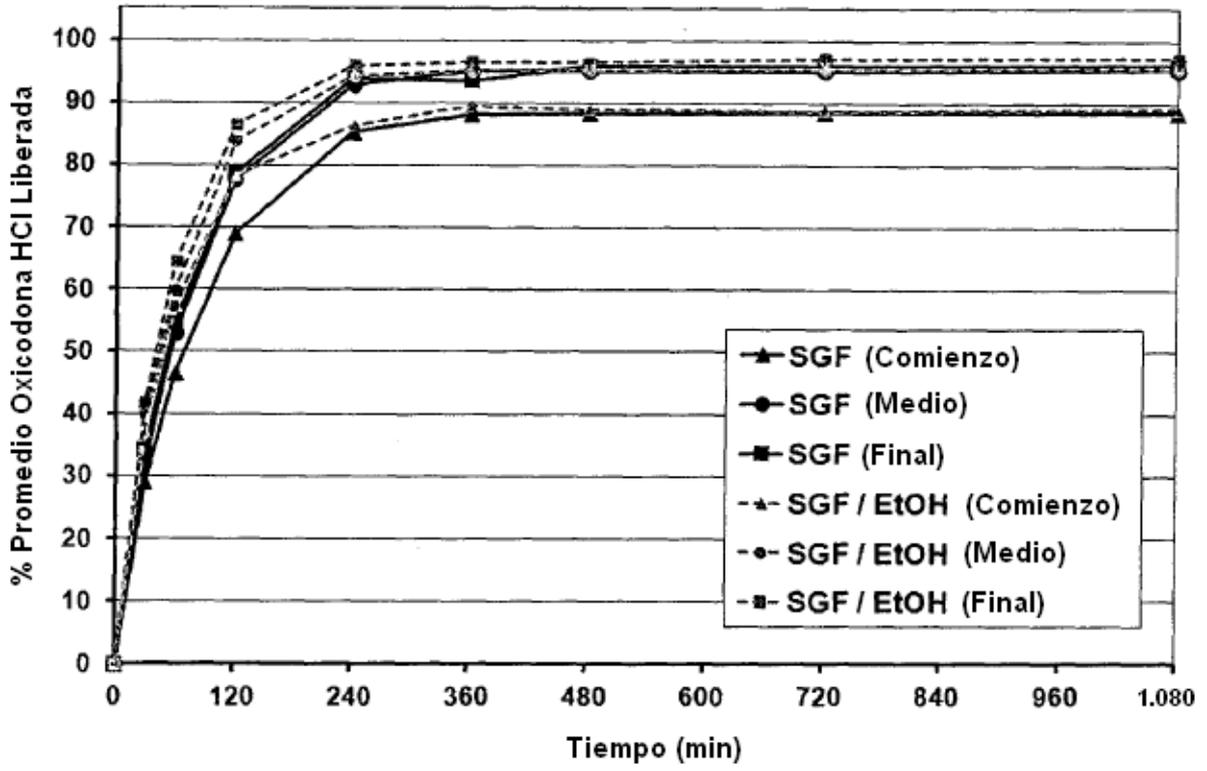


Figura 7b

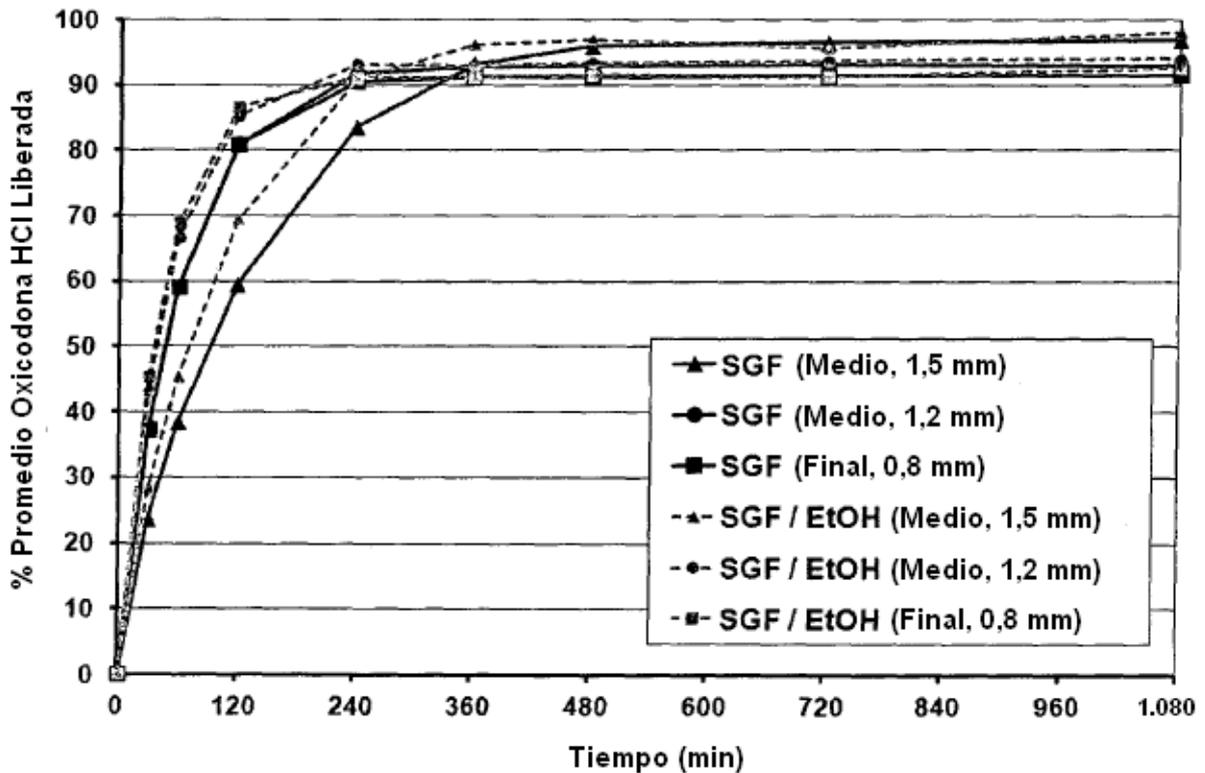


Figura 7c

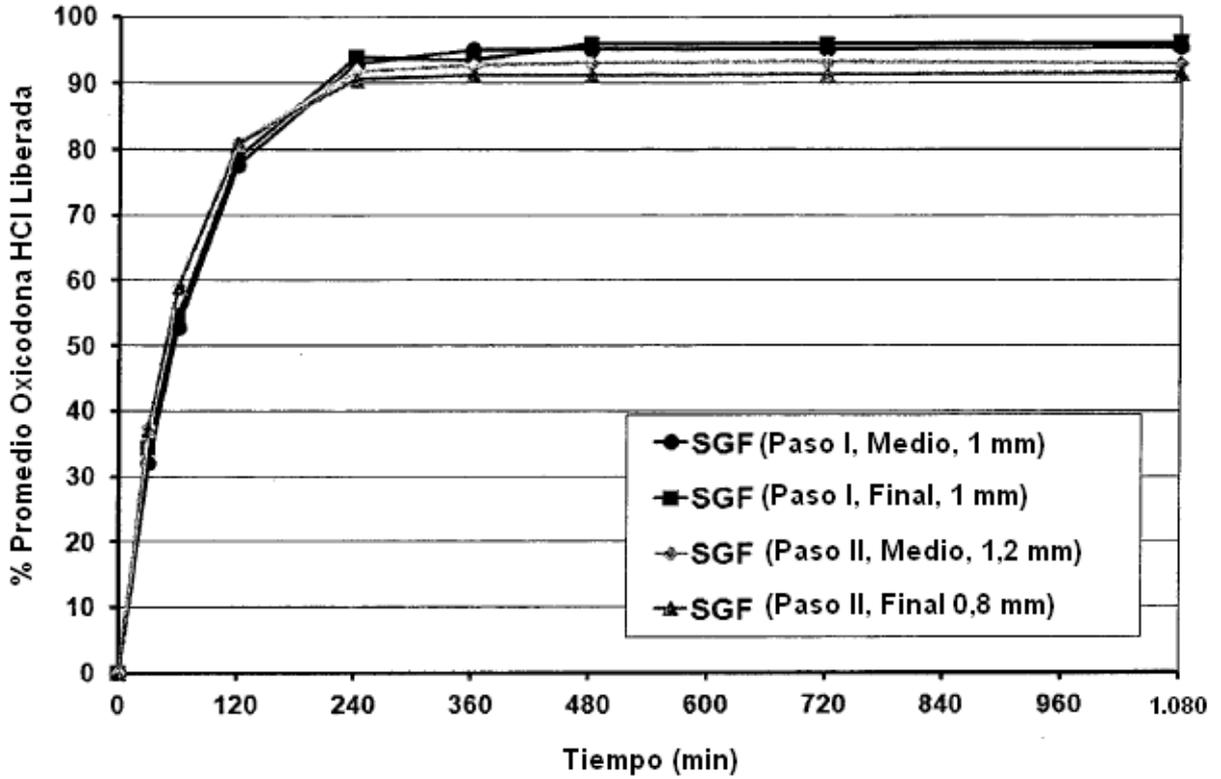


Figura 8a

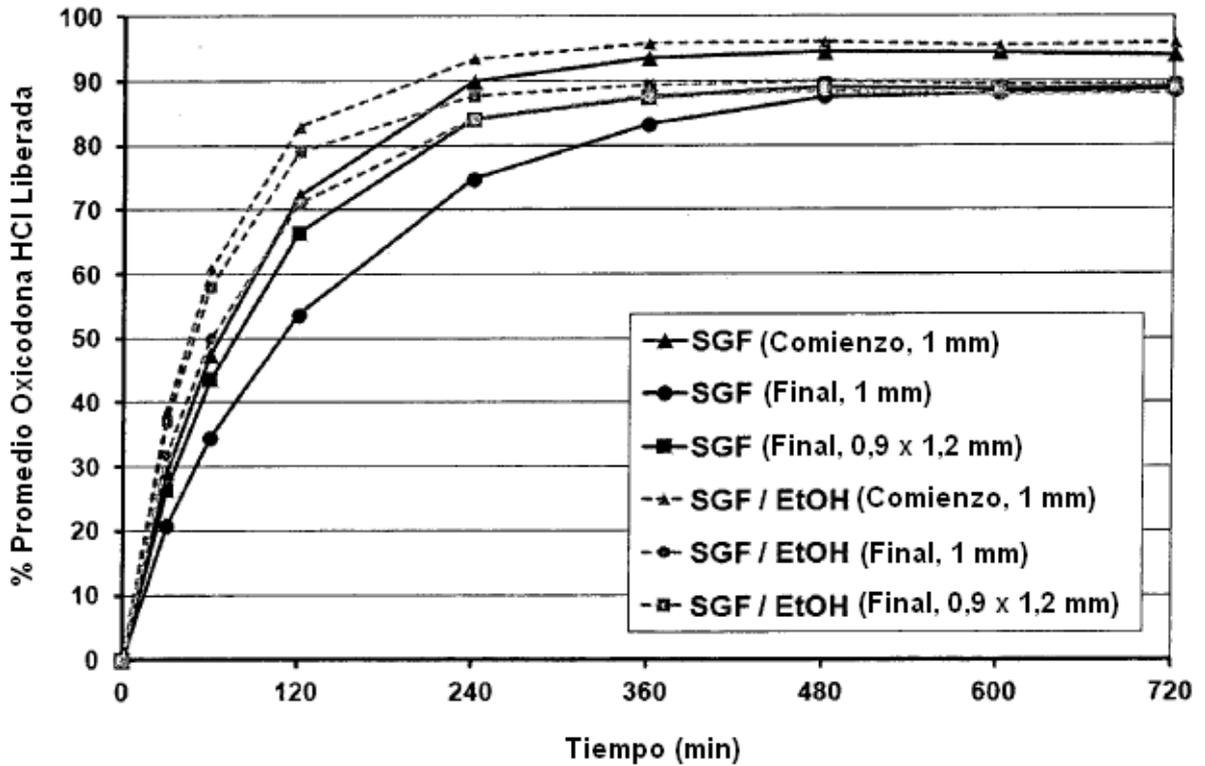


Figura 8b

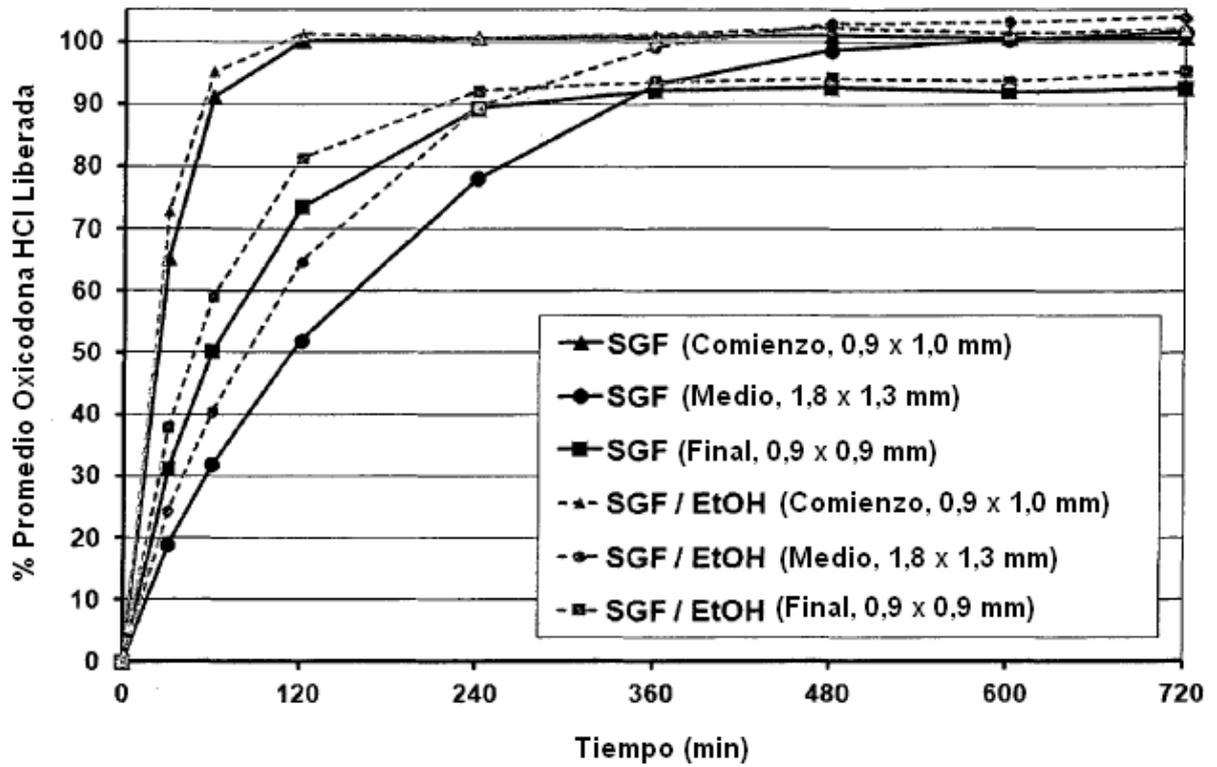


Figura 8c

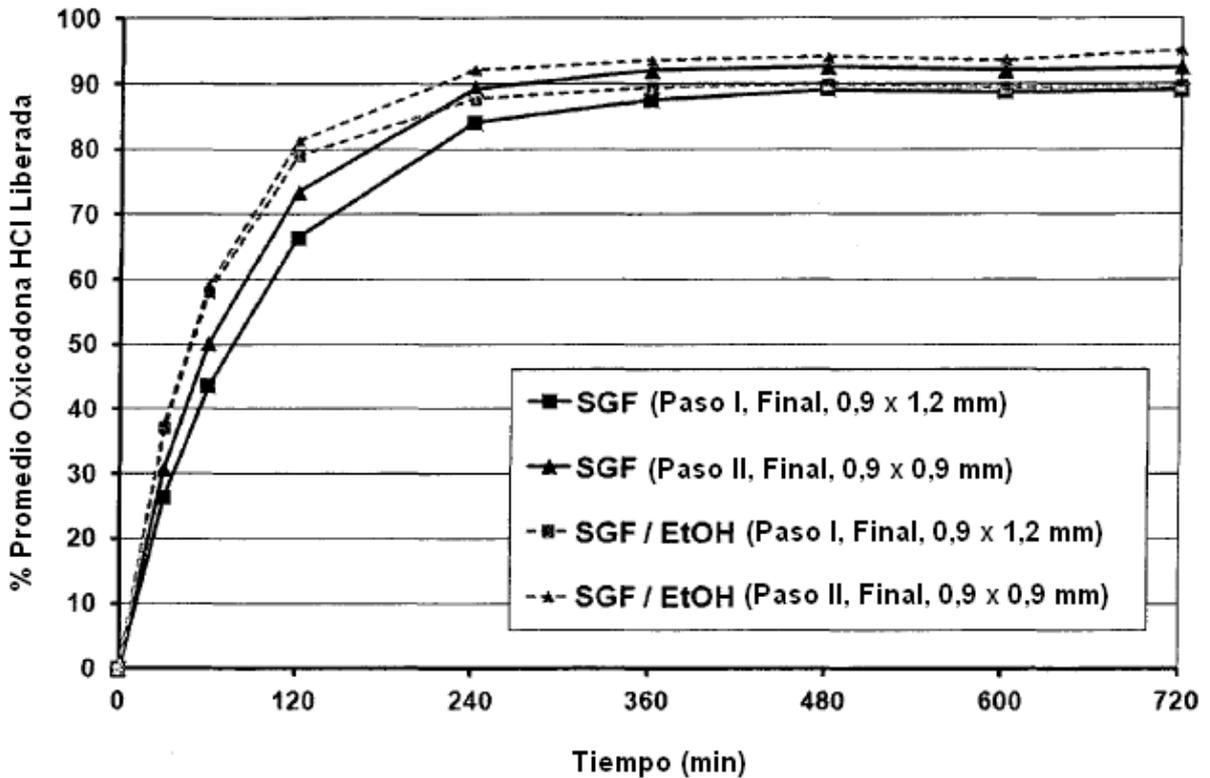


Figura 9a

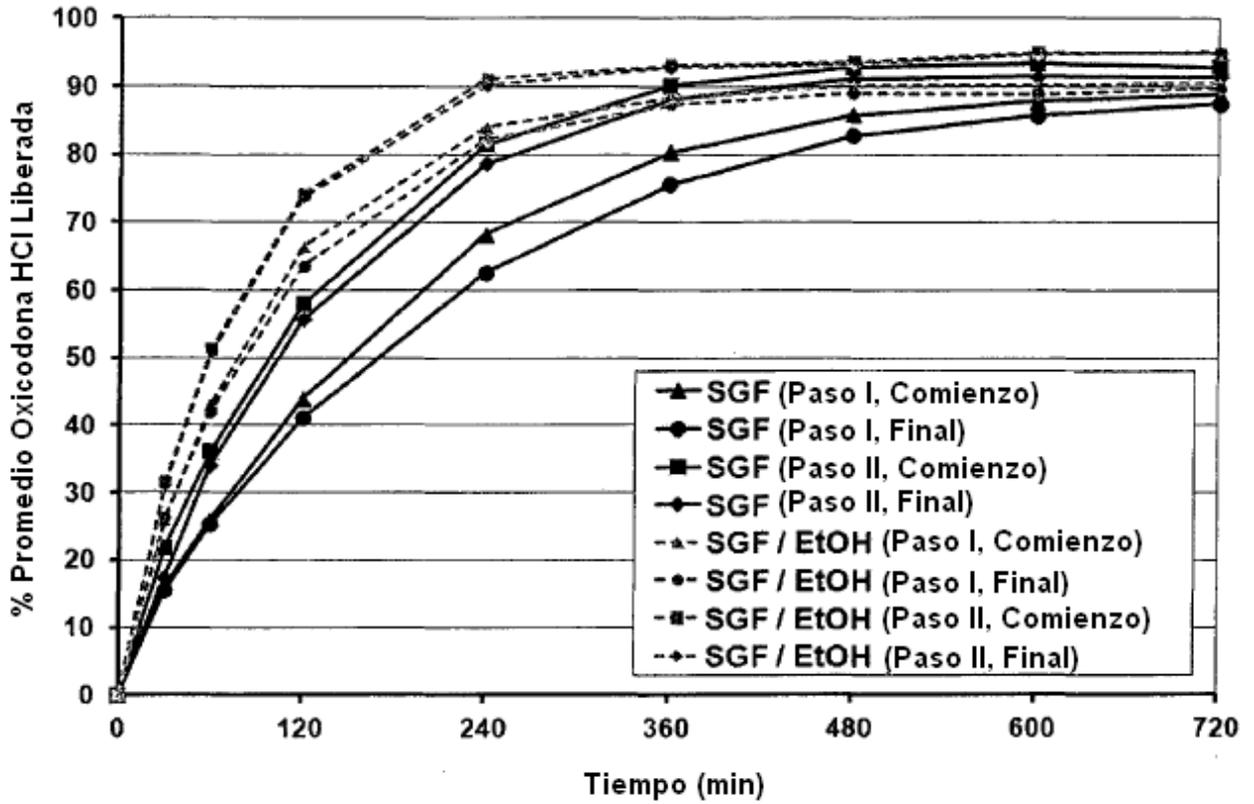


Figura 9b

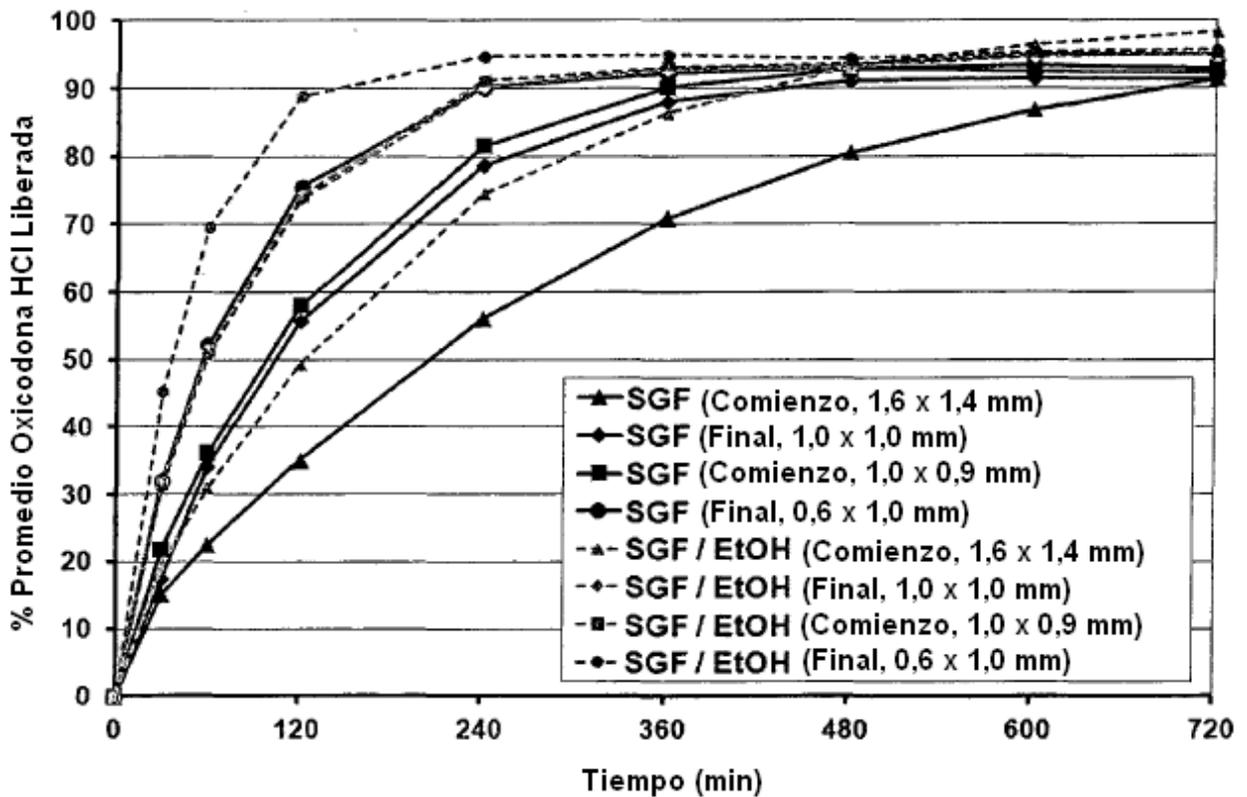


Figura 10

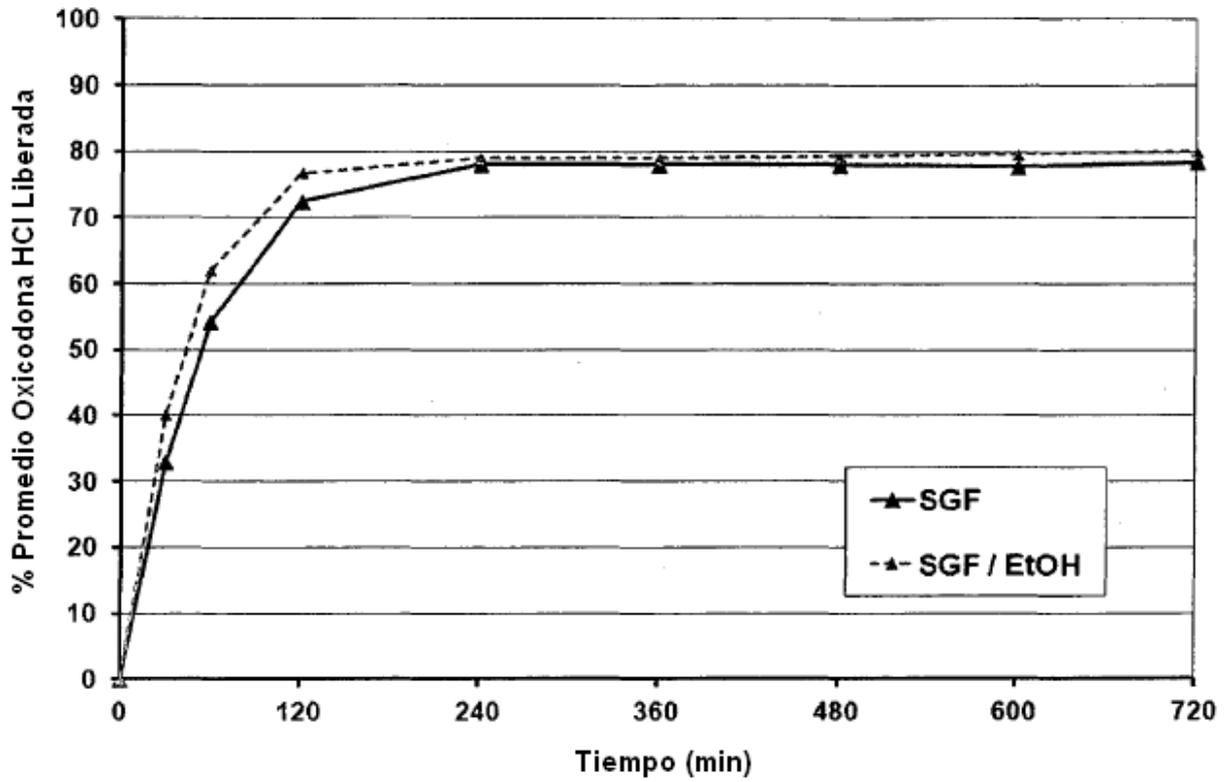


Figura 11

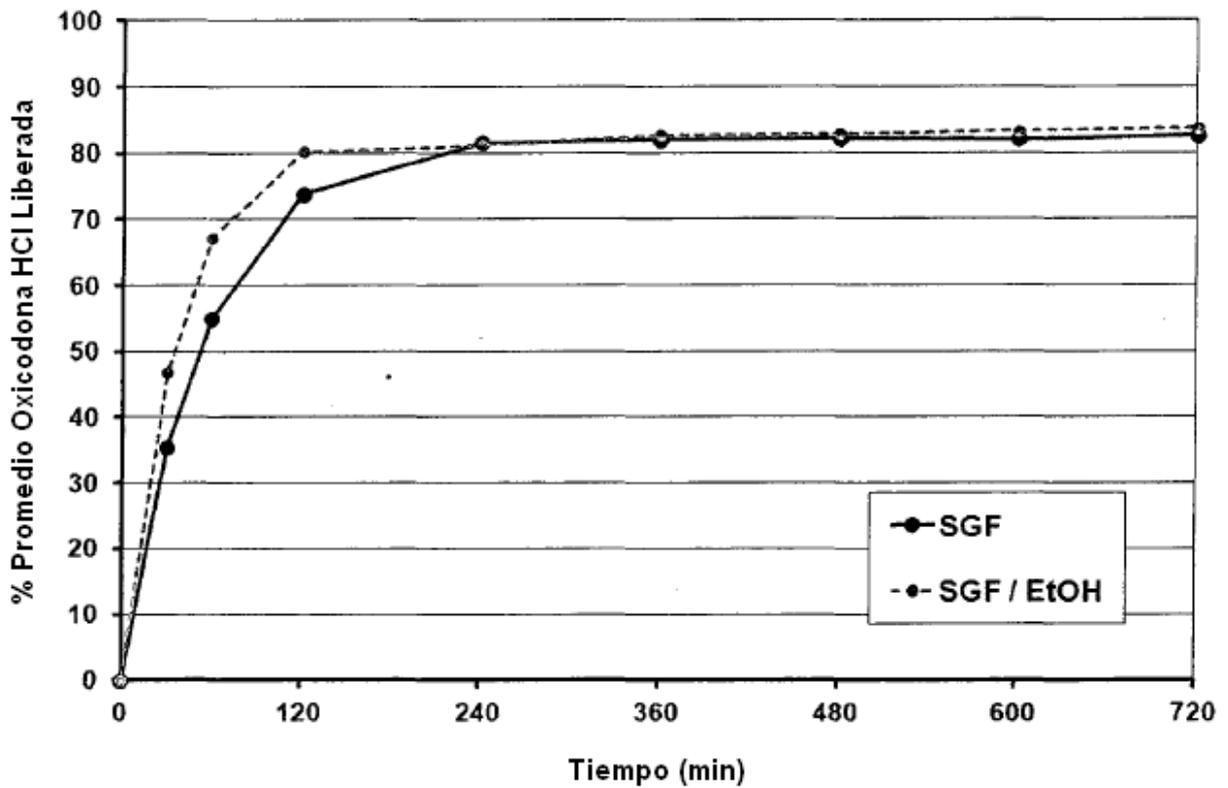


Figura 12

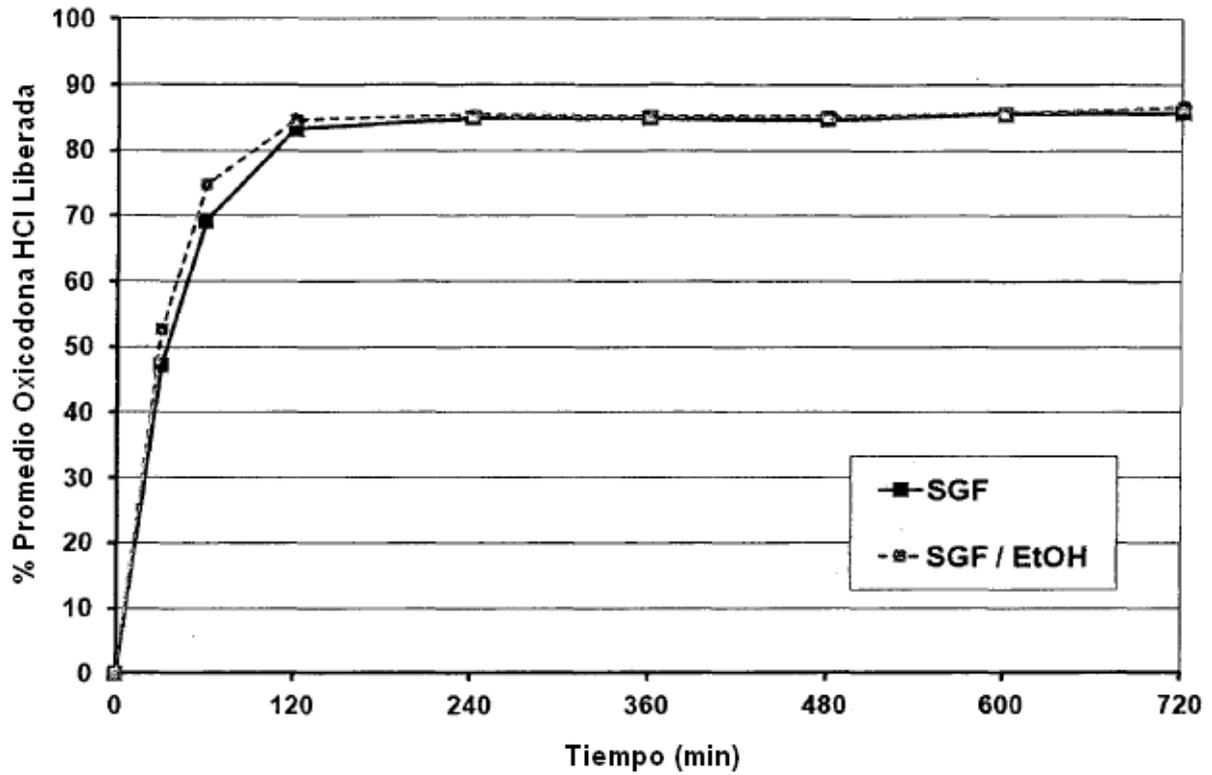


Figura 13

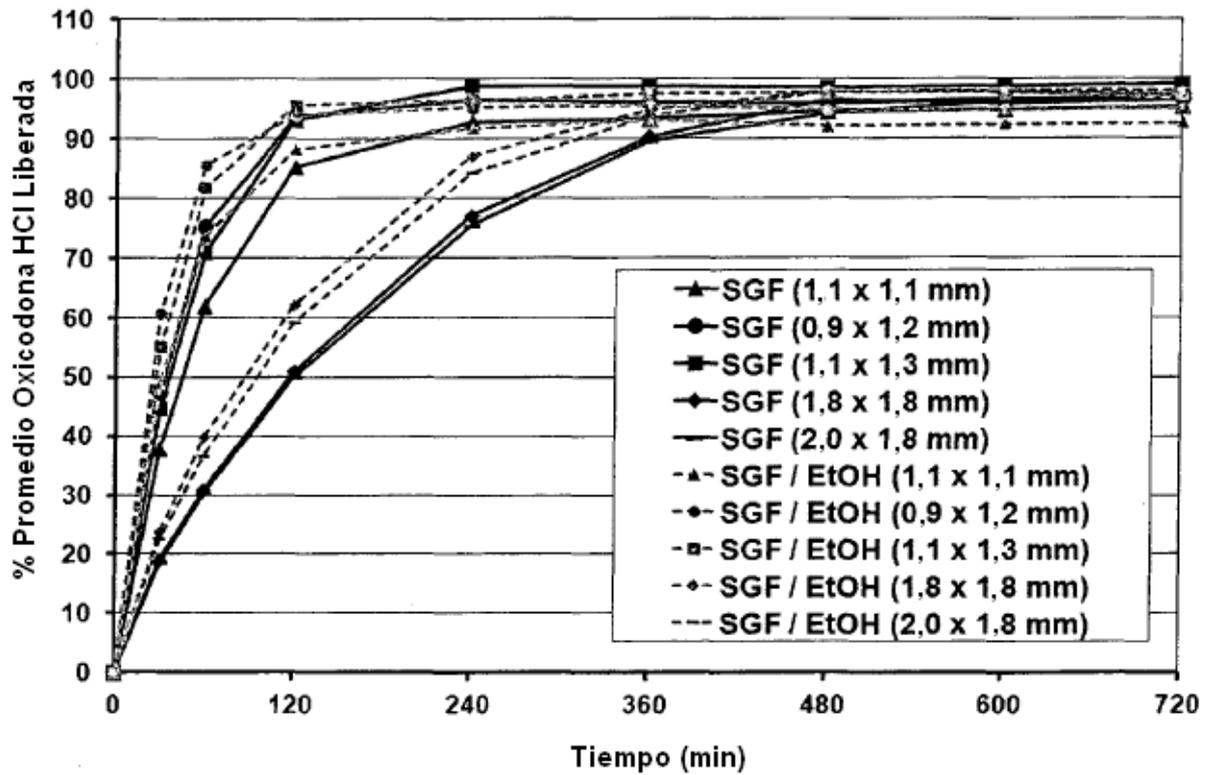


Figura 14

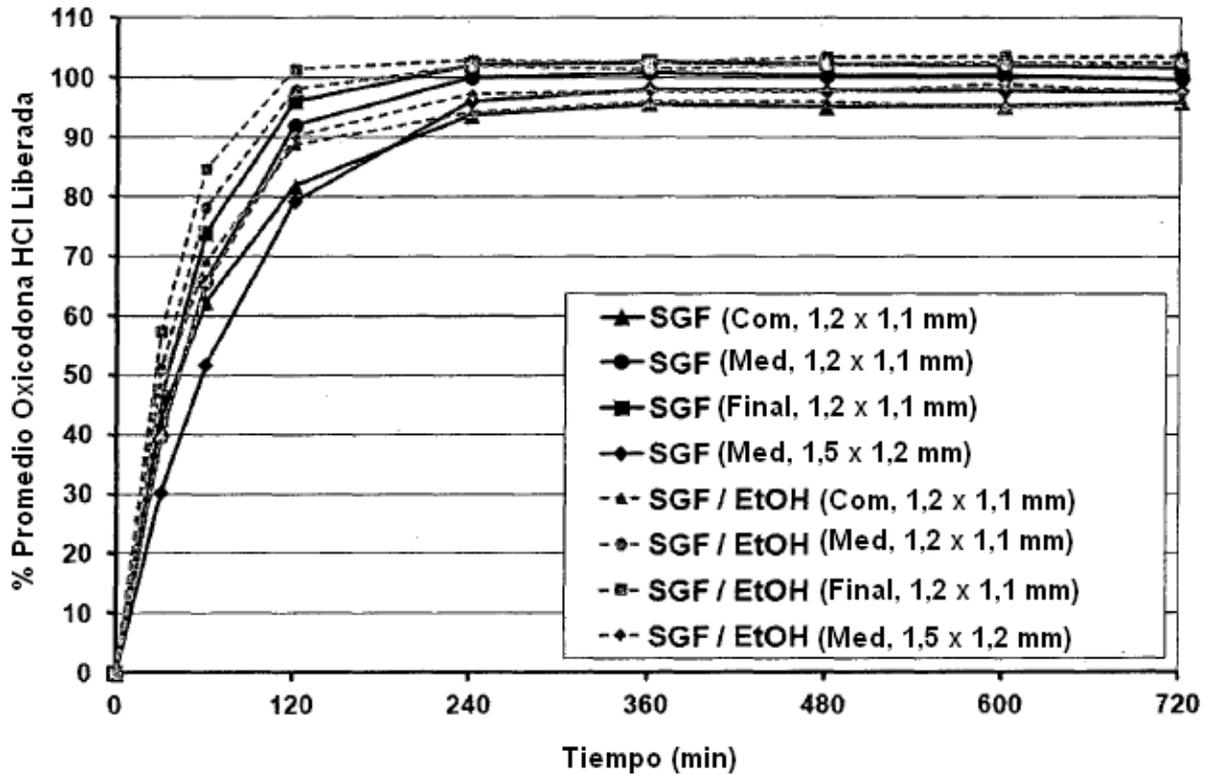


Figura 15a

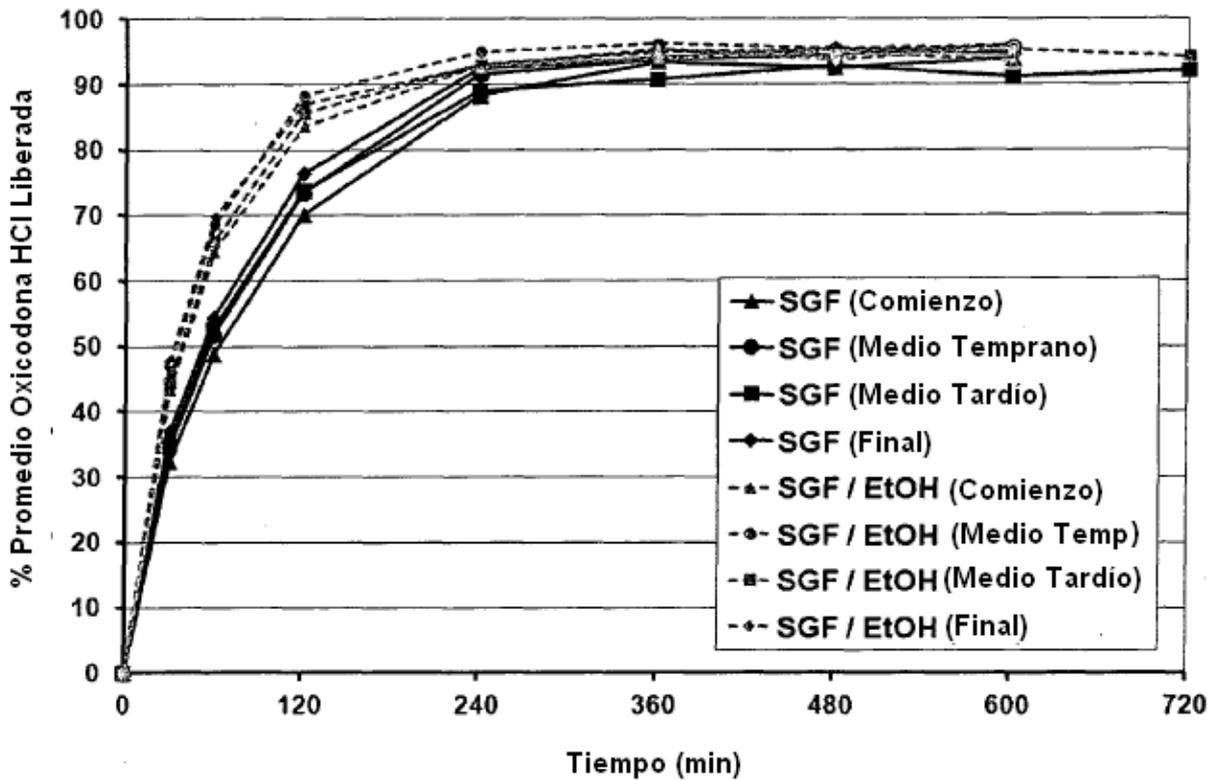


Figura 15b

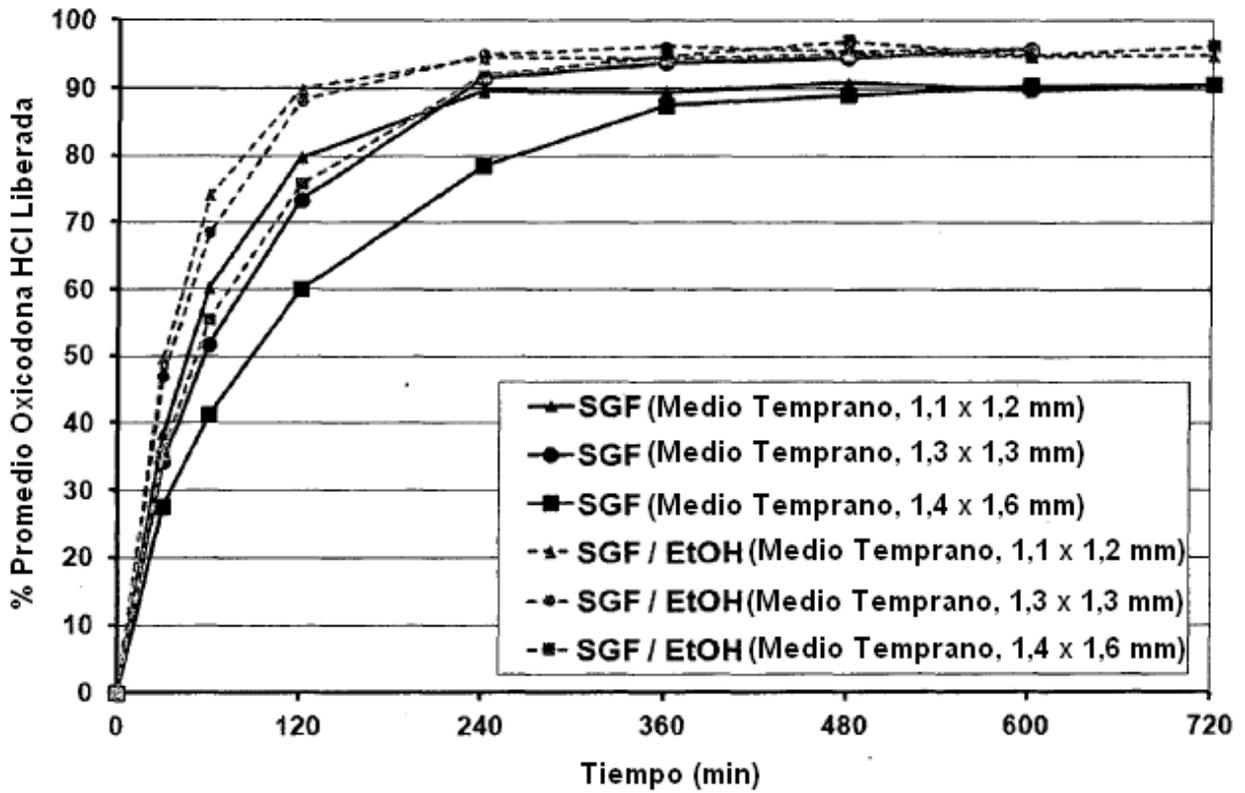


Figura 16

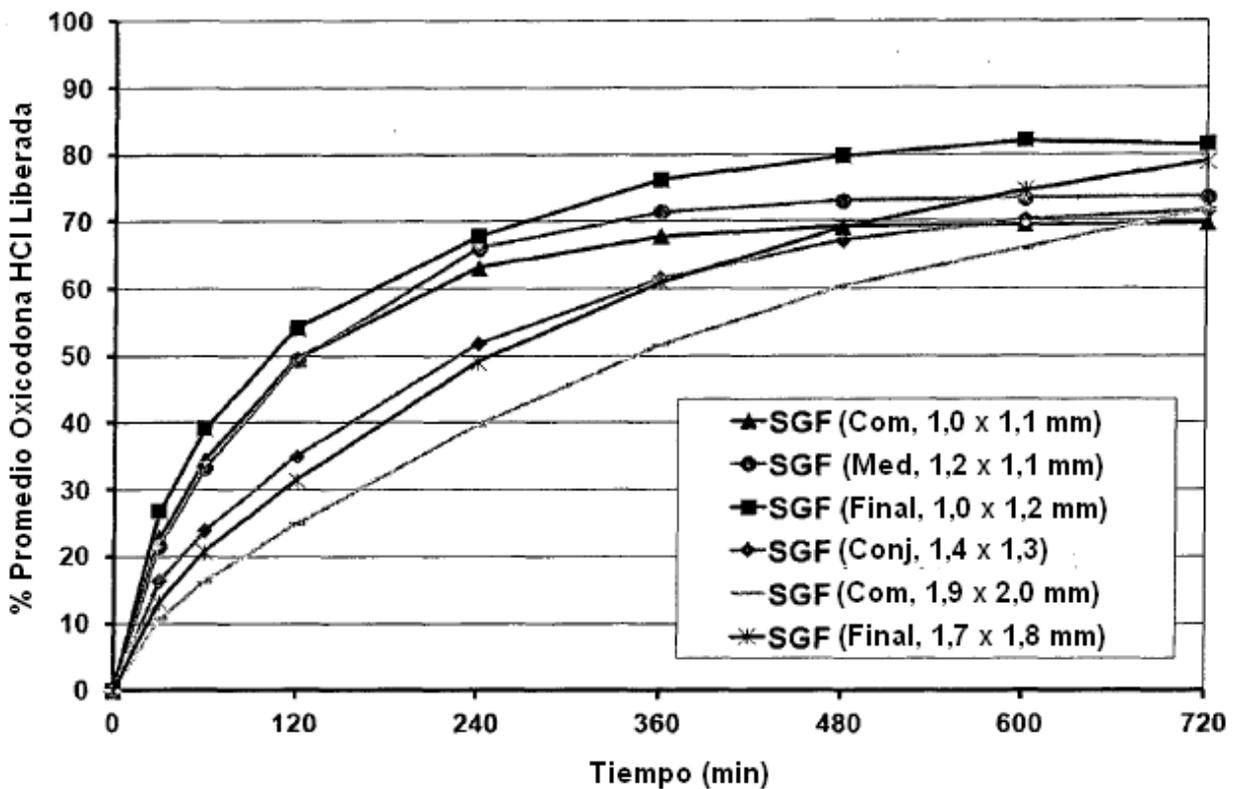


Figura 17

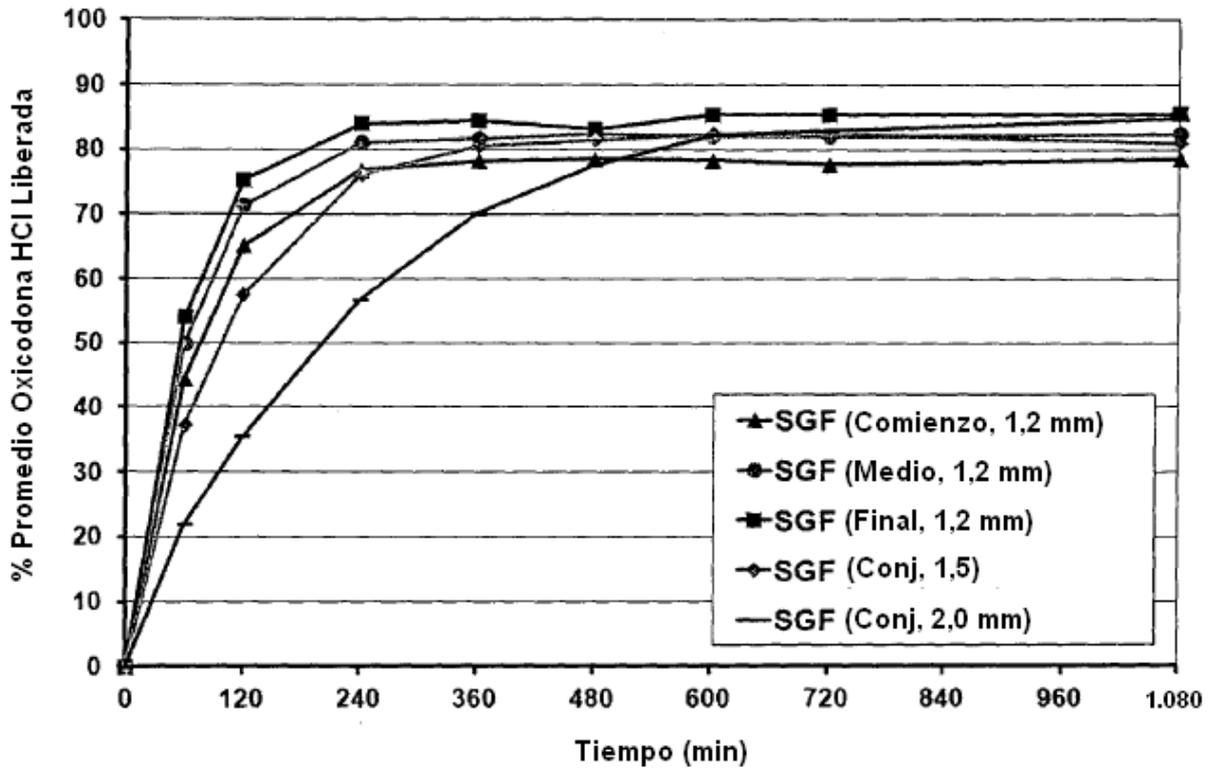


Figura 18

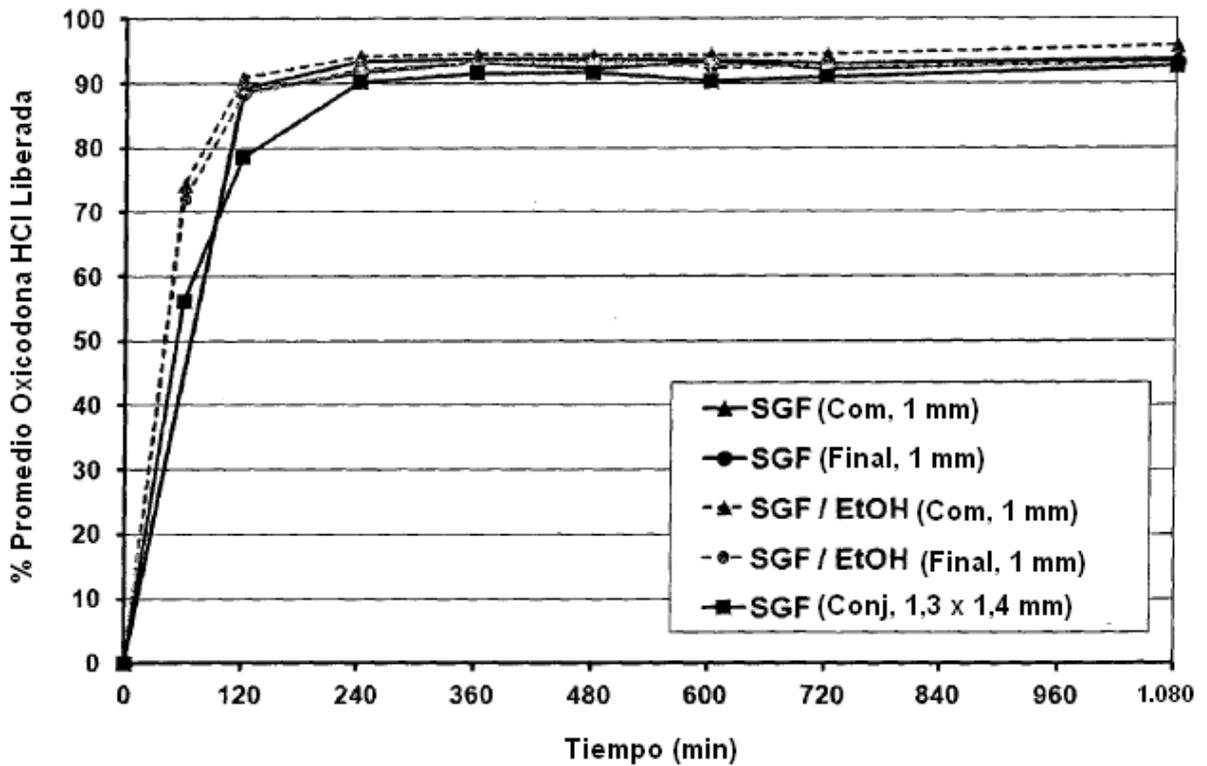


Figura 19a

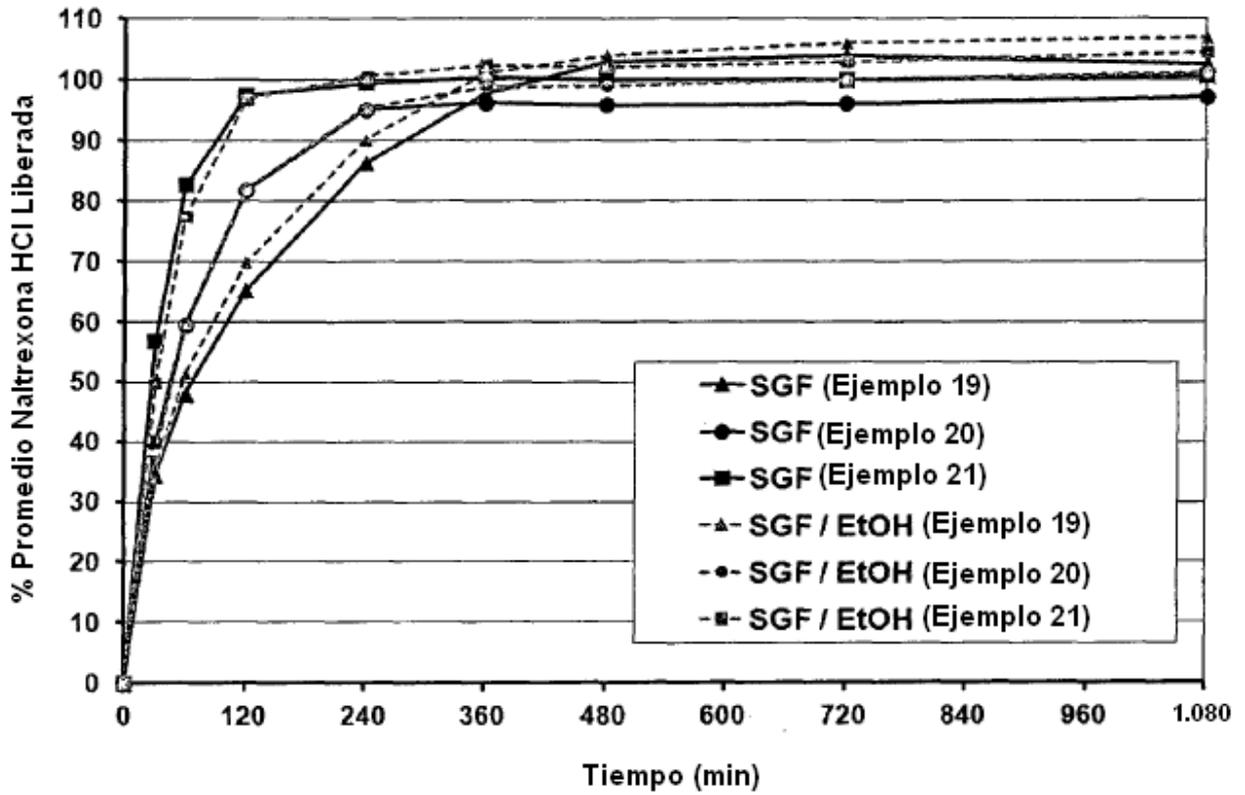


Figura 19b

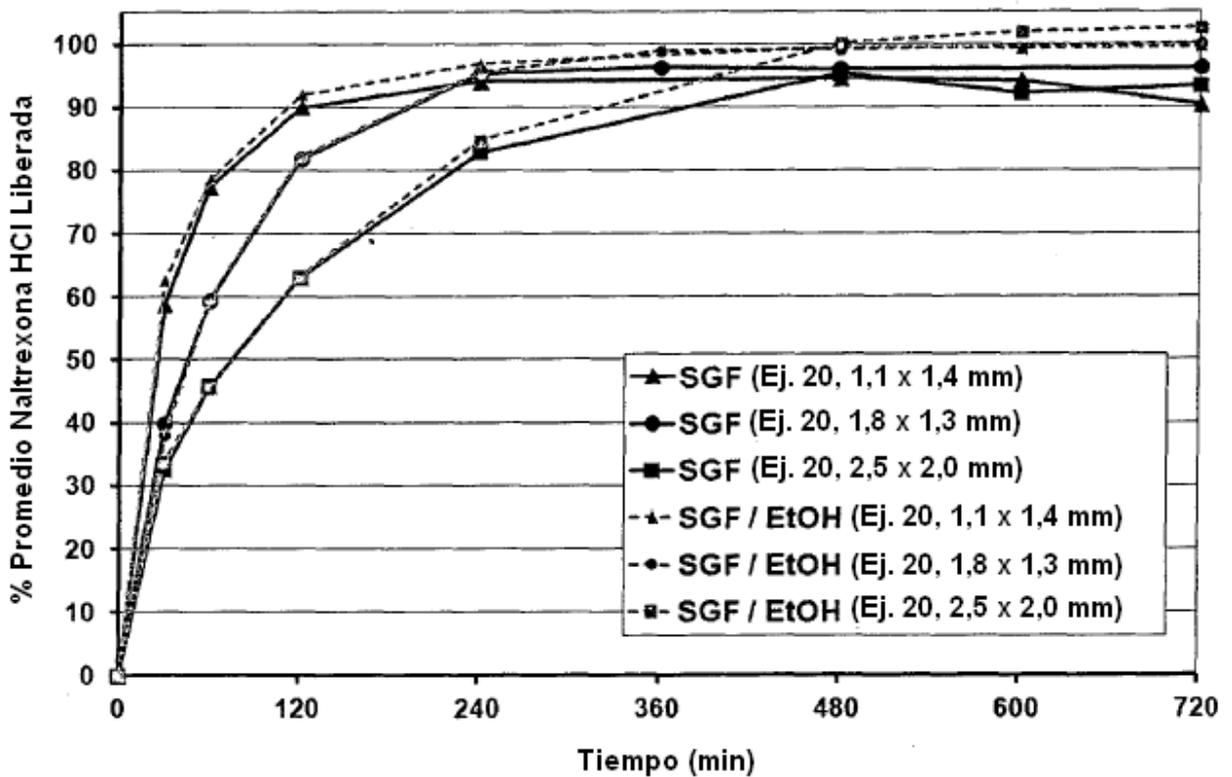


Figura 20a

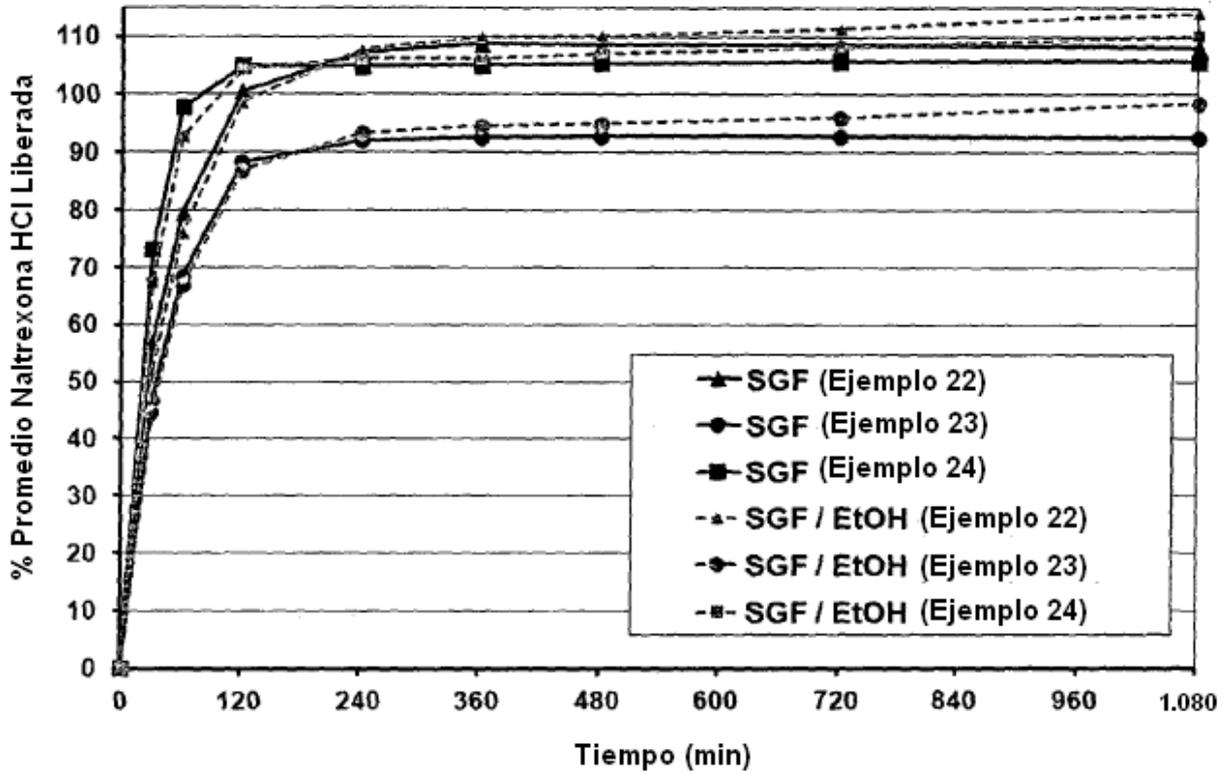


Figura 20b

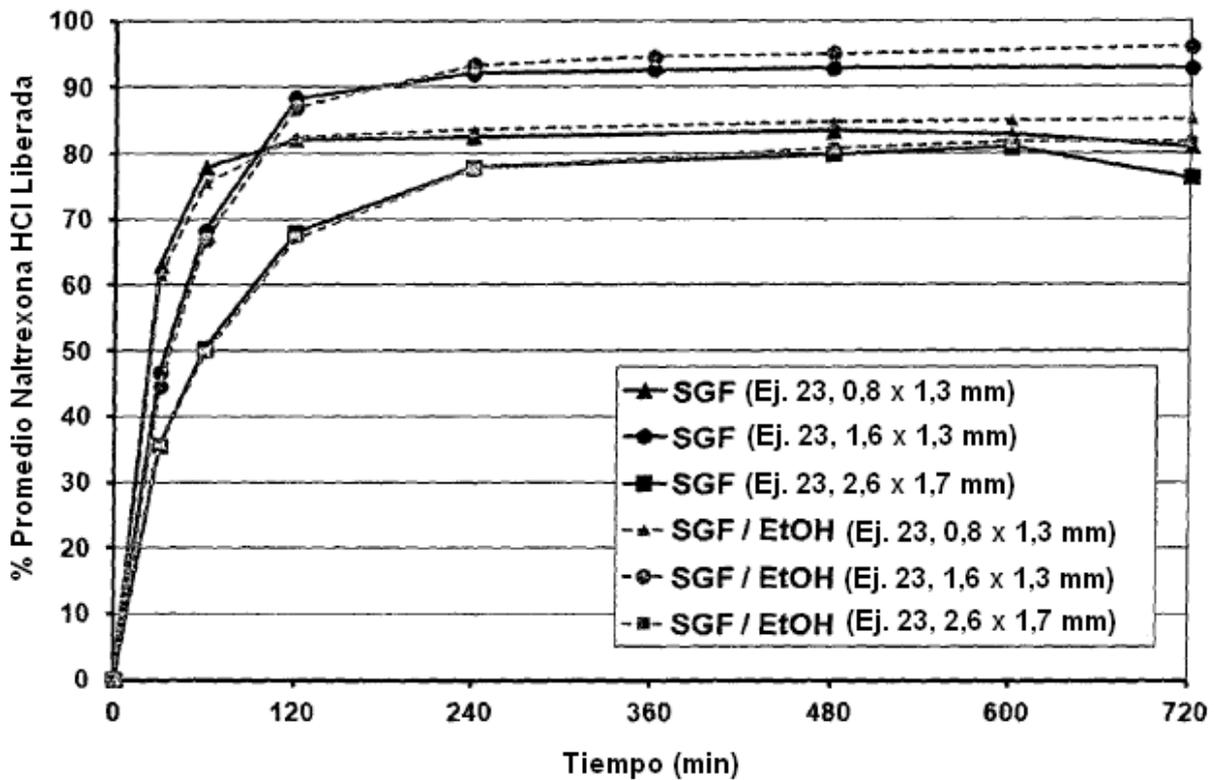


Figura 21a

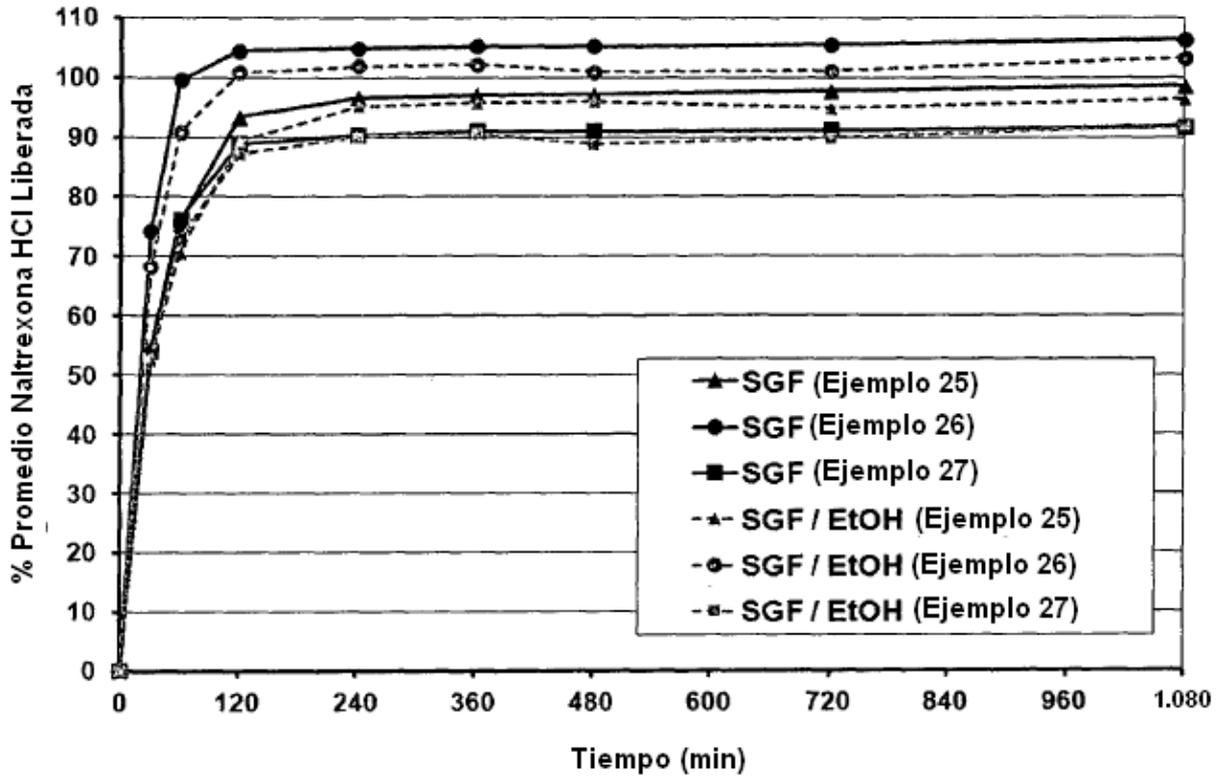


Figura 21b

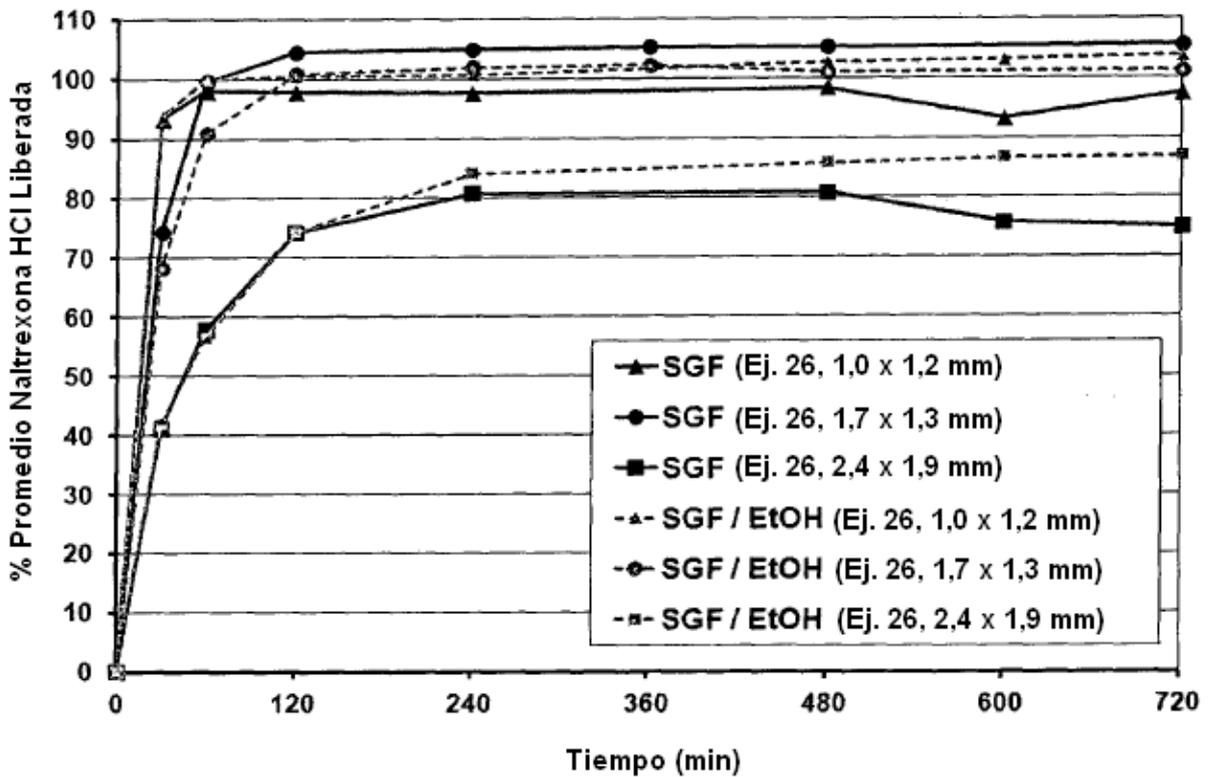


Figura 22

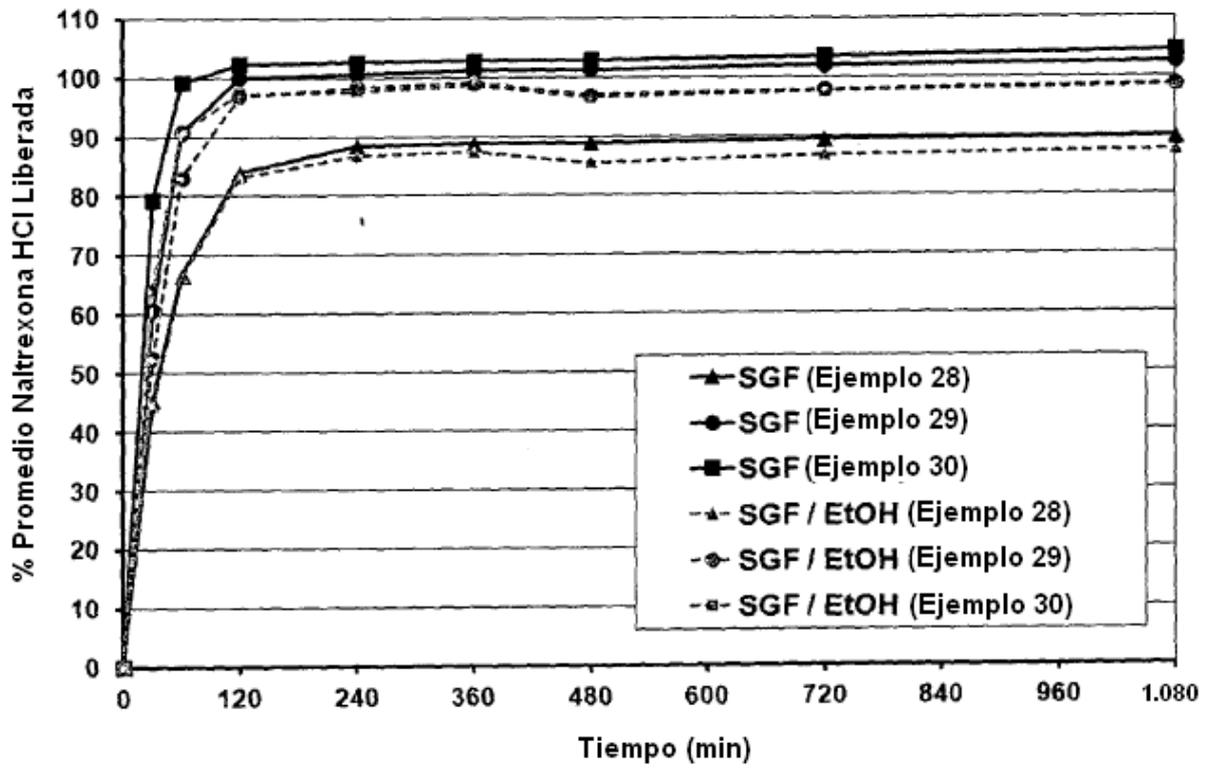


Figura 23

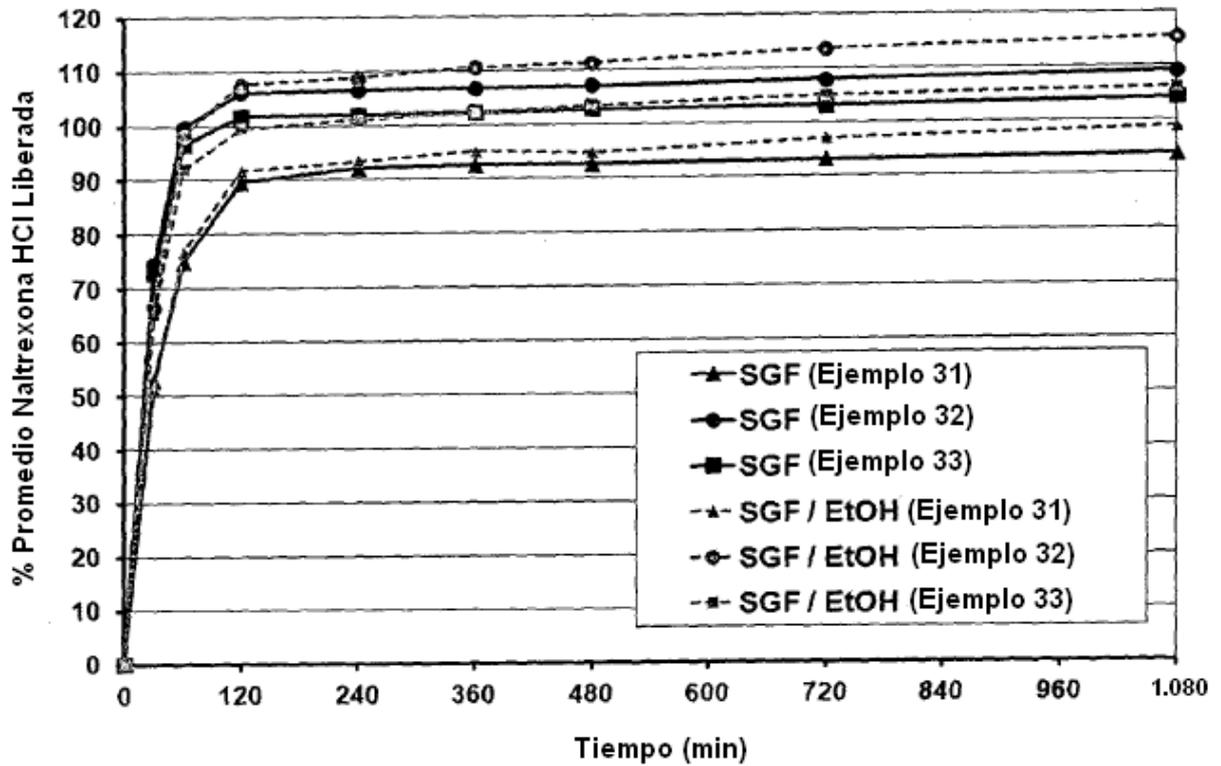


Figura 24

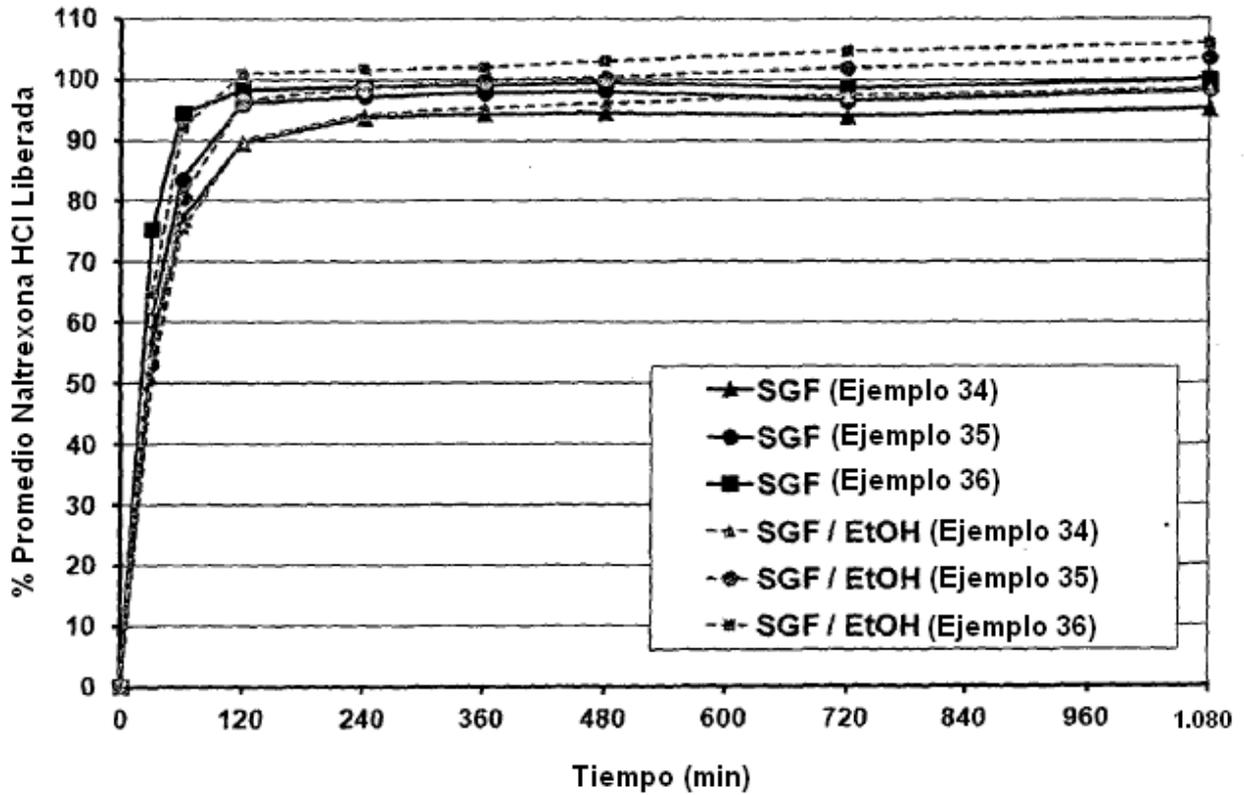


Figura 25

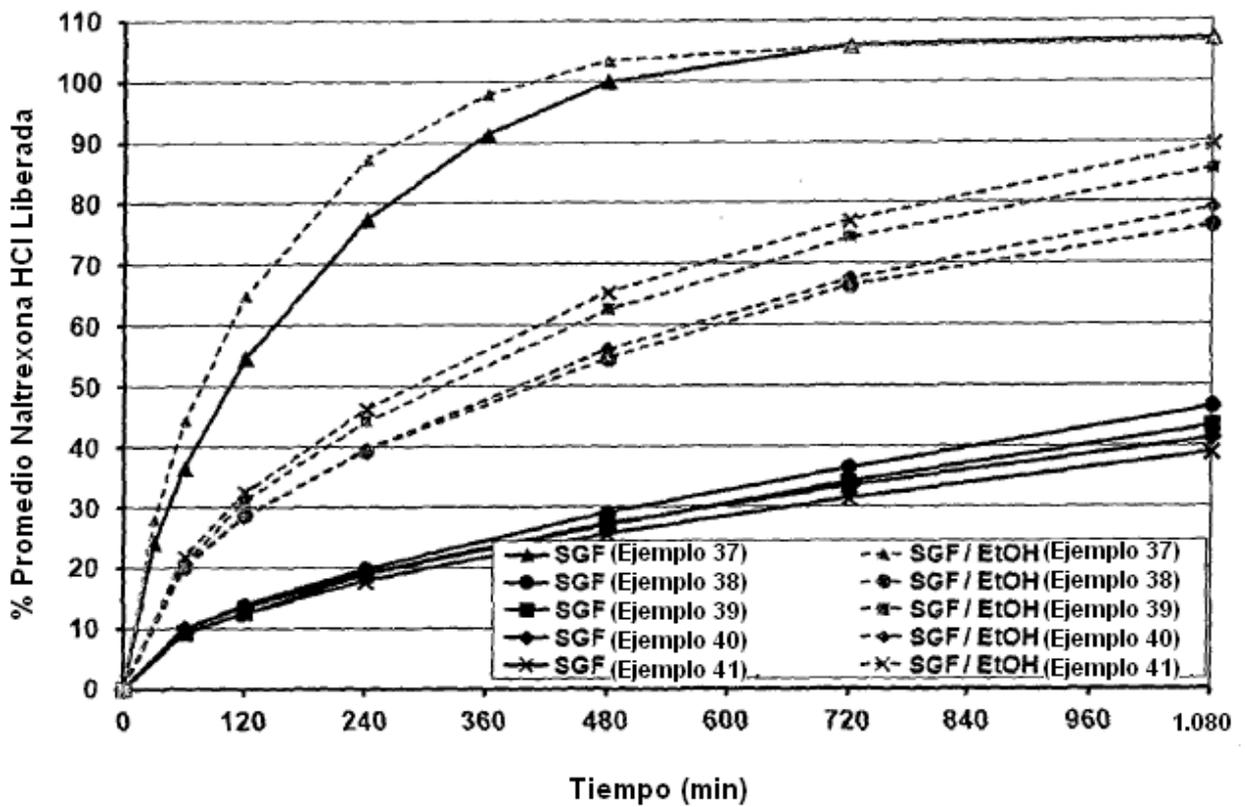


Figura 26a

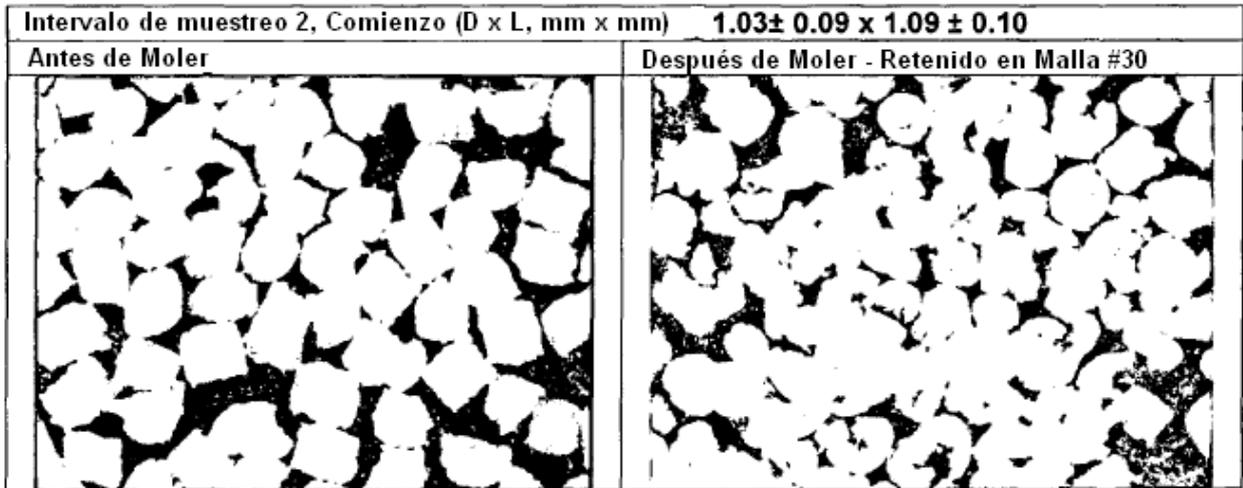


Figura 26b

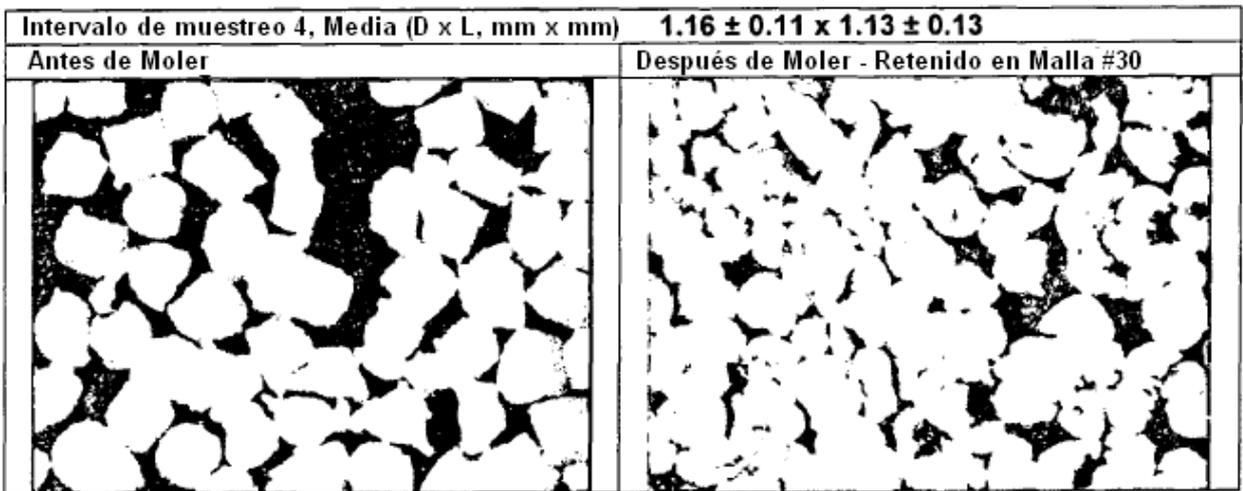


Figura 26c

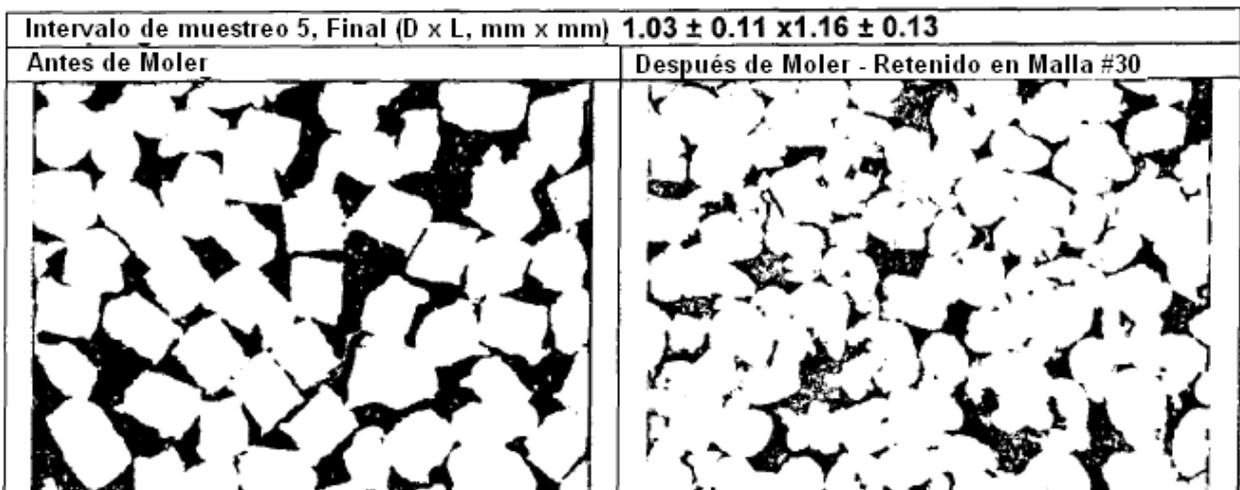


Figura 26d

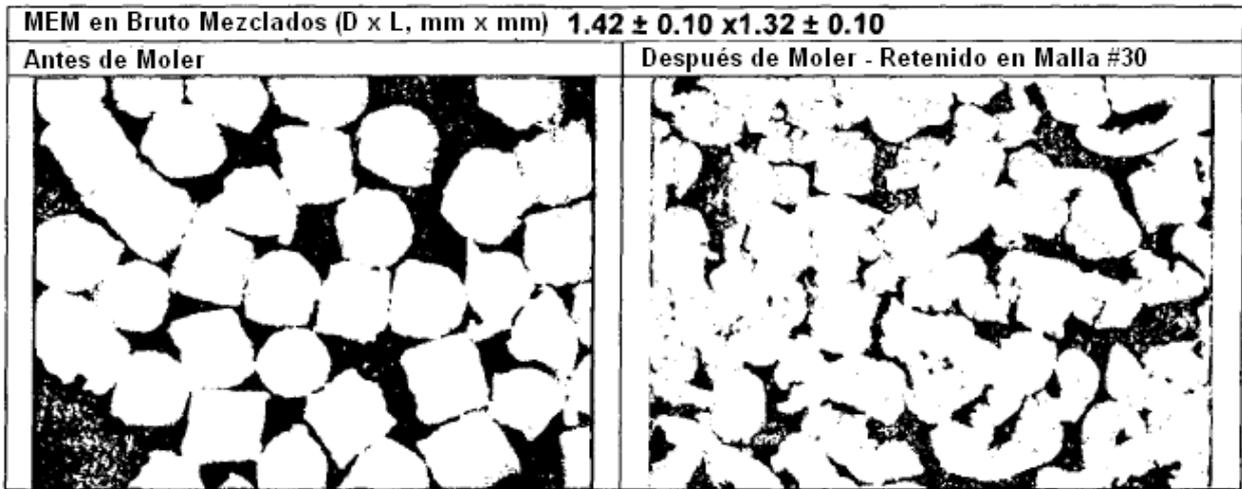


Figura 26e

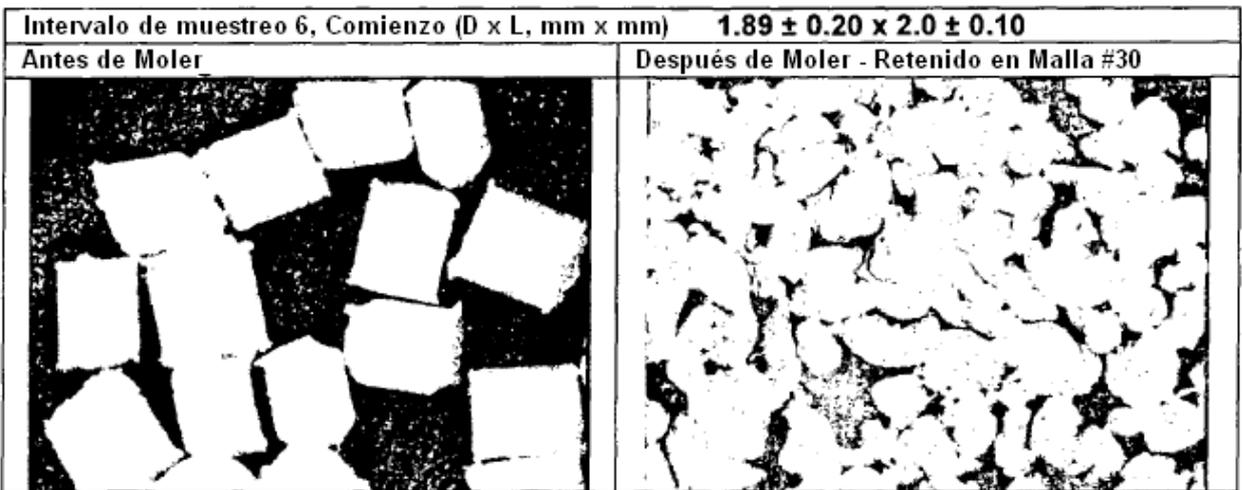


Figura 26f

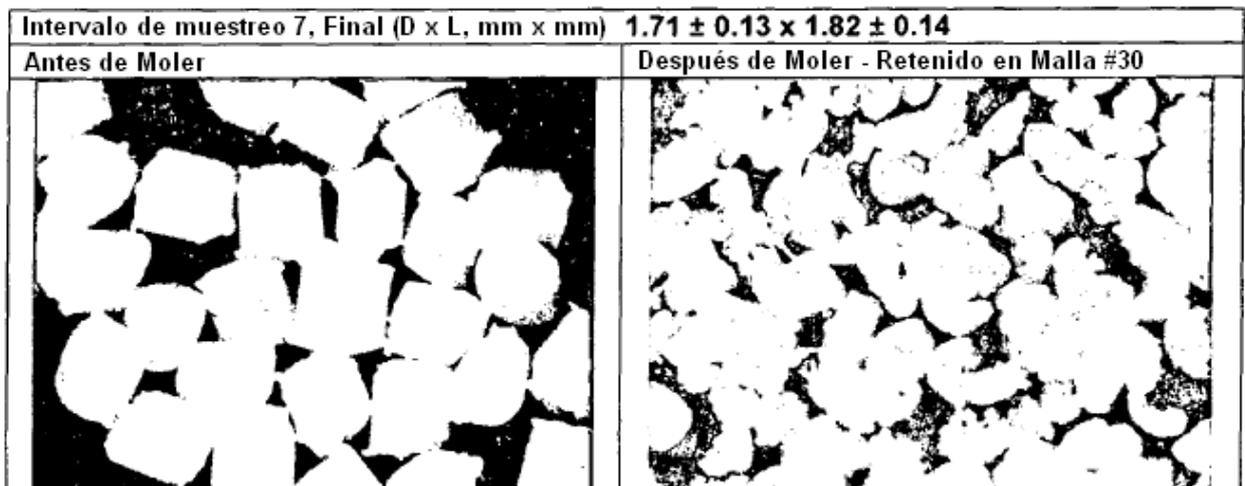


Figura 27a

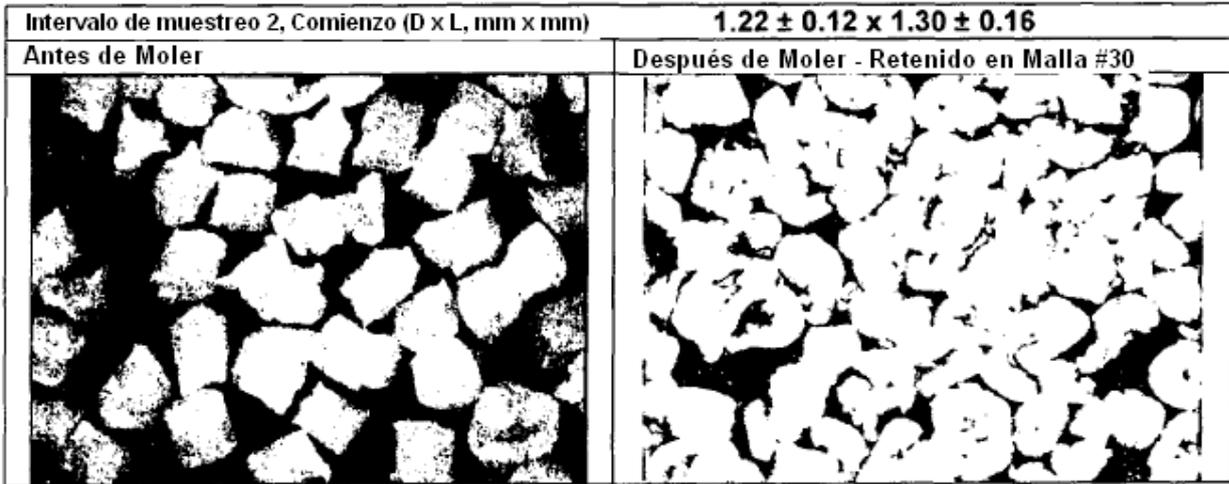


Figura 27b

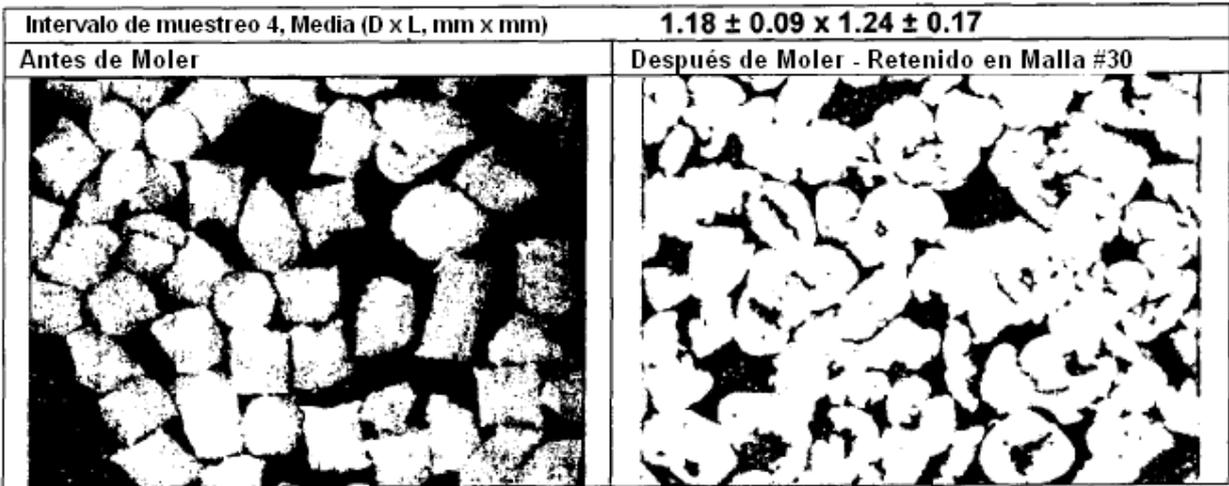


Figura 27c

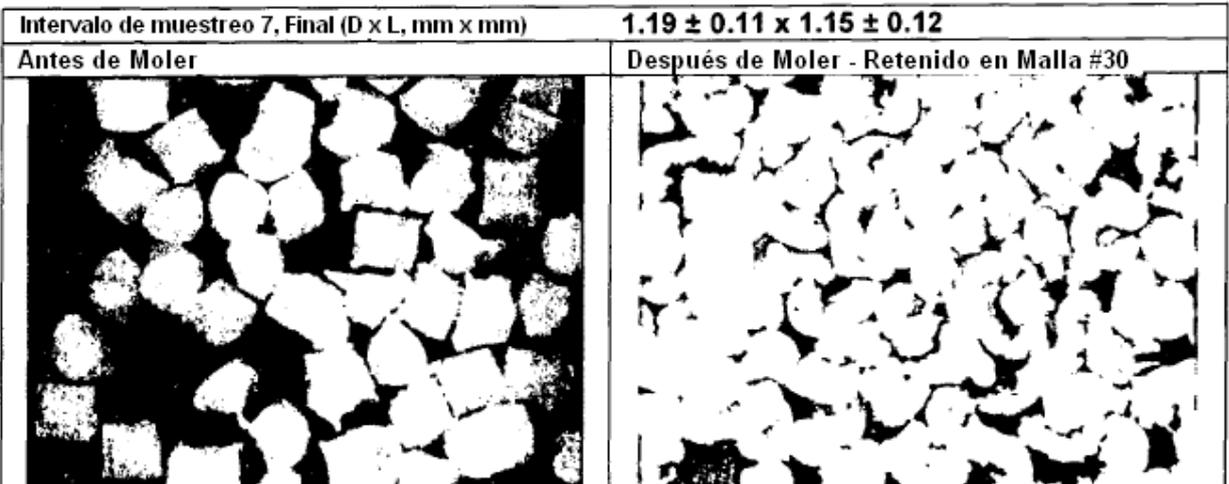


Figura 27d

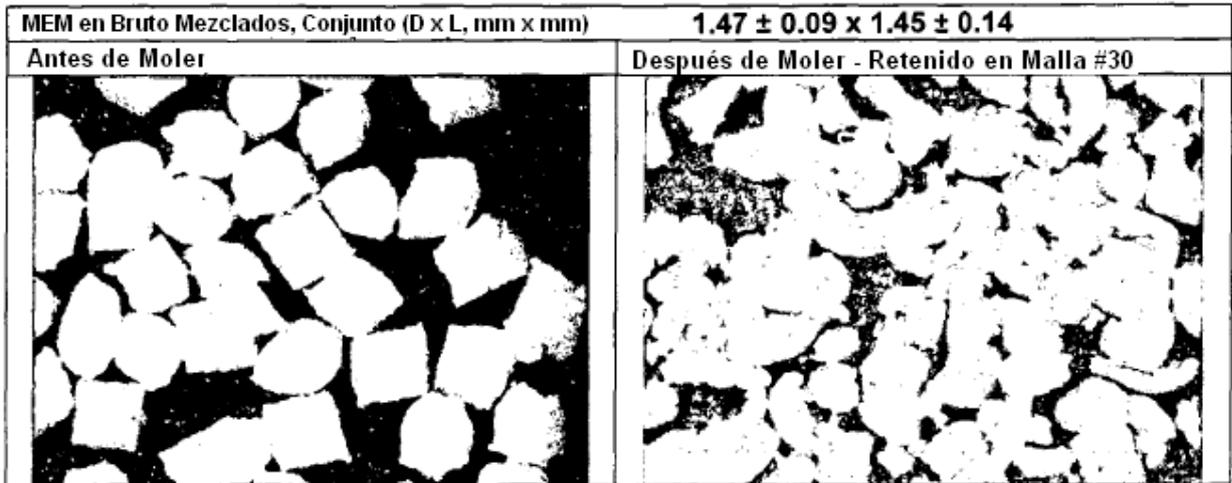


Figura 27e

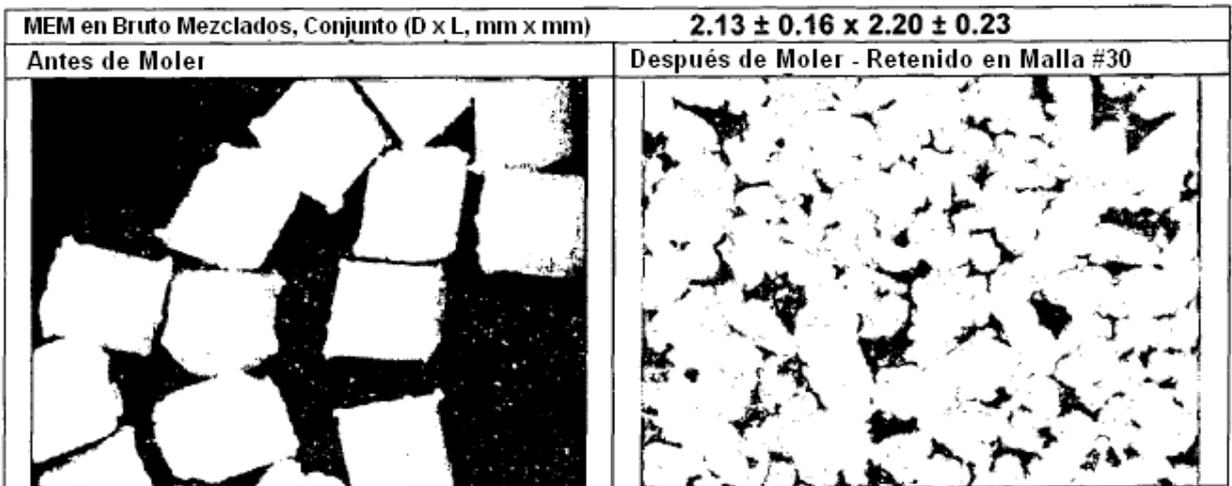


Figura 28a

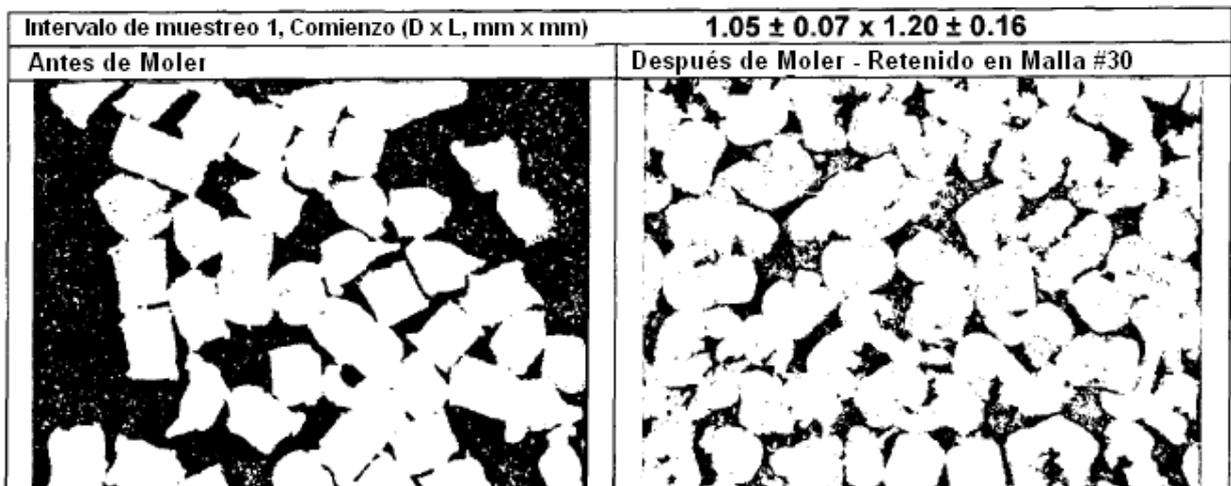


Figura 28b

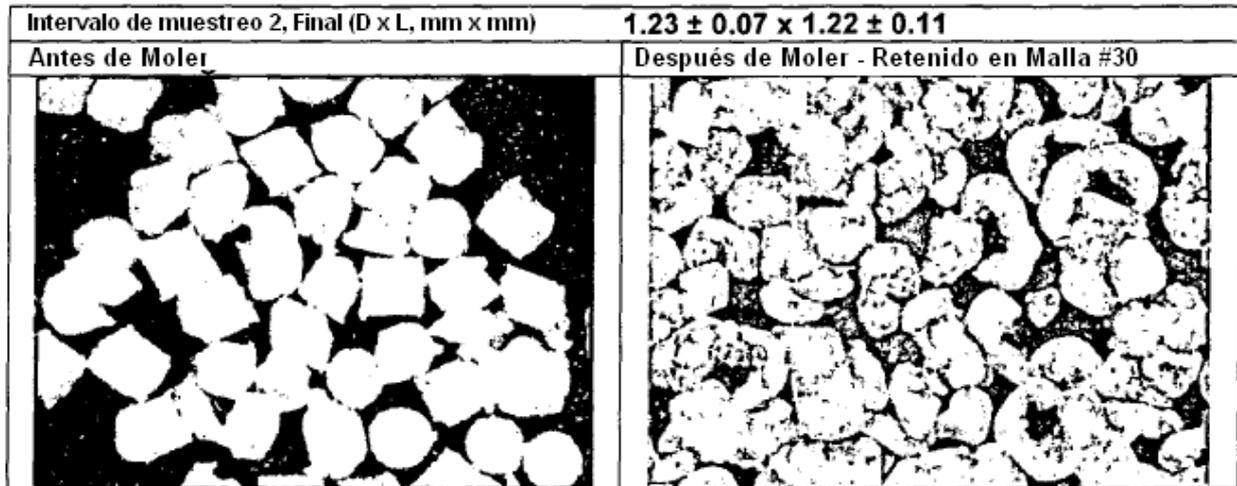


Figura 28c

