

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 906**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2007 PCT/US2007/064714**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2007 WO07112286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2007 E 07759188 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2010156**

54 Título: **Composiciones estabilizadas que contienen fármacos lábiles alcalinos**

30 Prioridad:

24.03.2006 US 785505 P

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

27.06.2017

73 Titular/es:

**AUXILIUM INTERNATIONAL HOLDINGS, LLC
(100.0%)
1209 Orange Street
Wilmington DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**CROWLEY, MICHAEL W.;
KEEN, JUSTIN M.;
KOLENG, JOHN J. y
ZHANG, FENG**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 619 906 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

Composiciones estabilizadas que contienen fármacos lábiles alcalinos

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica extrudida en estado fundido en caliente (HME) que tiene una estabilidad mejorada del fármaco.

Antecedentes de la invención

10 La administración bucal de agentes terapéuticos es un modo de administración alternativo sumamente deseable para fármacos que experimentan una cantidad significativa de metabolismo de primer paso cuando son administrados oralmente. Hay disponibles esteroides, en particular testosterona, en sistemas de administración transdérmica o transmucosal. La testosterona puede ser admitida transdérmicamente, transmucosalmente o en una cavidad corporal usando una forma farmacéutica tal como un parche, un implante, una película, un gel, una crema, una pomada o un supositorio. ANDRODERM® (Watson Labs) y TESTODERM® (Alza Corp.) son películas transdérmicas ejemplares de liberación prolongada. Según su prospecto, la capa reservorio del fármaco ANDRODERM incluye testosterona, alcohol, glicerina, monooleato de glicerol, laurato de metilo, copolímero de 15 ácidos acrílicos y agua.

Muchos investigadores han utilizado técnicas de extrusión en estado fundido en caliente para producir preparaciones farmacéuticas en formas diversas. Zhang y McGinity utilizaron extrusión en estado fundido en caliente para producir comprimidos matriciales de liberación sostenida con óxido de polietileno (PEO) y acetato de polivinilo y, más generalmente, preparaciones que no forman películas con PEO (Zhang, F. y J. W. McGinity, Properties of Sustained-Release Tablets Prepared by Hot-Melt Extrusion. Pharmaceutical Development and Technology, 1999. 4(2): p. 241-250; Zhang, F. y J. W. McGinity, Properties of Hot-Melt Extruded Theophylline Tablets Containing Poly(Vinyl Acetate). Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000. 26(9): p. 931-942; Robinson, J. R., J. W. McGinity y P. Delmas, Effervescent granules and methods for their preparation. Junio de 2000 y noviembre de 2003, Ethypharm: Patentes estadounidenses 6071539 y 6649186). Kothrade y otros, (Kothrade, S., y otros., Method for producing solid dosing forms. 2003: US6528089 WO9927916 DE19753298 EP1035841) demostraron un procedimiento de producción de formas farmacéuticas sólidas de ingredientes activos en un aglutinante copolimérico de vinil lactamas por extrusión en estado fundido en caliente. Aitken-Nichol y otros, (Aitken-Nichol, C., F. Zhang y J. W. McGinity, Hot Melt Extrusion of Acrylic Films. Pharmaceutical Research, 1996. 13(5): pp. 804-808) usaron procedimientos de extrusión en estado fundido en caliente para producir películas poliméricas acrílicas que contenían el clorhidrato activo de lidocaína. Grabowski y otros, (Grabowski, S., y otros, Solid active extrusion compound preparation containing low-substituted hidroxipropylcellulose. 1999: US5939099 WO9625151 DE19504832 EP0809488) produjeron preparaciones farmacéuticas sólidas de activos en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución usando técnicas de extrusión en estado fundido en caliente. Repka y McGinity (Repka, M. A. y J. W. McGinity, Hot-melt extruded films for transmucosal & transdermal drug delivery applications. Drug Delivery Technology, 2004. 4(7): pp. 40, 42, 44-47) usaron procedimientos de extrusión en estado fundido en caliente para producir películas bioadhesivas para aplicaciones con adhesión tópica y mucosal para la administración controlada de fármacos a diversos sitios mucosales (Repka, M.A., S. L. Repka, y J. W. McGinity, Bioadhesive hot-melt extruded film for topical and mucosal zoom applications and drug delivery and process for preparation thereof, 23 de abril de 2002: Patente estadounidense nº 6.375.963; Breitenbach, J. y H. D. Zettler, Method for producing solid spherical materials containing a biologically active substance. 2000: WO 0024382). Robinson y otros, produjeron gránulos efervescentes con tasa controlada de efervescencia usando técnicas de extrusión en estado fundido en caliente. Breitenbach y Zettler (Breitenbach, J. y H. D. Zettler, Method for producing solid spherical materials containing a biologically active substance. 2000: WO 0024382) produjeron, mediante extrusión en estado fundido en caliente, materiales esféricos sólidos que contenían sustancias biológicamente activas. De Brabander y otros, (de Brabander, C., C. Vervaet, y J. P. Remon, Development and evacuation of sustained release minimatrices prepared via hot melt extrusion. Journal of Controlled Release, 2003. 89(2): p. 235-247; De Brabander, C., y otros, Bioavailability of ibuprofen, from hot-melt extruded mini-matrices. International Journal of Pharmaceutics, 2004. 271(1-2): p. 77-84) demostraron minimatrices de liberación sostenida utilizando técnicas de extrusión en estado fundido en caliente.

50 Diversos fármacos diferentes han sido incluidos en composiciones HME. En circunstancias dadas, pueden crearse composiciones HME estables. Sin embargo, la estabilidad química de un fármaco incluido en la matriz de la composición HME es muy variable cuando se comparan diferentes combinaciones de materiales formadores de matrices, fármacos, excipientes y condiciones de procesamiento.

55 Se han usado diversos materiales termoplásticos diferentes como material formador de matrices en composiciones HME. Estos materiales son generalmente, pero no necesariamente, poliméricos. Uno de los polímeros más deseados para este uso es PEO, porque las composiciones HME a base de PEO son bioadhesivas. Se adhieren al tejido mucosal cuando son puestas en contacto con él. Así, las composiciones HME a base de PEO pueden ser usadas para la administración transmucosal de agentes terapéuticos.

La patente estadounidense nº 6.072.100, de Mooney y otros, da a conocer una composición extrudida que contiene “un polímero termoplástico hidrosoluble seleccionado del grupo constituido por hidroxipropilcelulosa y óxido de polietileno; un polímero hidrosoluble derivado del ácido acrílico; medicamento; y plastificante”.

5 La patente estadounidense nº 6.375.963, de Repka y otros, da a conocer una composición de película bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente que comprende un polímero termoplástico hinchable en agua o hidrosoluble (tal como HPC o PEO) y un polímero bioadhesivo (tal como policarbofil, carbopol, un copolímero de éter metil-vinílico y ácido o anhídrido maleico, uno o más polímeros acrílicos, uno o más ácidos poliacrílicos, copolímeros de estos polímeros, una sal hidrosoluble de un copolímero de éter metil-vinílico y ácido o anhídrido maleico, una combinación de los mismos y sus sales). En algunas realizaciones, la película contiene un ácido orgánico, un superdesintegrante, 10 un superabsorbente y/o un antioxidante.

Incluso con los significativos avances en la técnica proporcionados por la patente nº 6.375.963, el PEO puede ser propenso a degradación según las condiciones de extrusión en estado fundido en caliente a las que es expuesto. La documentación del producto para POLYOX® (marca comercial para el óxido de polietileno vendido por Dow Chemical) indica que el BHT y la vitamina E (D- α -tocoferol) son antioxidantes adecuados para ser usados en la 15 estabilización de composiciones extrudidas en estado fundido en caliente a base de PEO. Huang y otros, (Chinese Pharmaceutical Journal, (2003) 55/6 (463-472) dan a conocer el uso ventajoso de parabenos y BHT en películas extrudidas en estado fundido en caliente hechas de PEO. Repka y otros, (International Journal of Pharmaceutics, (20 Jul 2000) 202/1-2, 63-70) dan a conocer el uso ventajoso de TPGS de vitamina E en películas extrudidas en estado fundido en caliente hechas de PEO.

20 Crowley y otros, (Dissertation Abstracts International, (2003) Vol. 65, nº 1B, p. 178. Nº de pedido: AAI3119662. 264 páginas; Biomaterials (noviembre de 2002) Vol. 23, nº 21, pp. 4241-4248) dan a conocer la estabilización de películas extrudidas en estado fundido en caliente que contienen PEO como matriz termoplástica mediante la inclusión de TPGS de vitamina E y succinato de vitamina E. Dan a conocer el uso de PEO de bajo peso molecular como ayuda de procesamiento para el PEO de alto peso molecular. También dan a conocer que el ácido ascórbico 25 (0,5-1,0%) degrada el PEO durante la extrusión en estado fundido en caliente, lo que sugiere que no debería incluirse el ácido ascórbico en formulaciones que contengan PEO. Crowley y otros, no dan a conocer el uso de testosterona ni de otro esteroide en la película.

Además, un fármaco incluido en una composición HME también puede ser propenso a la degradación. Por ejemplo, la testosterona es propensa a degradación en condiciones alcalinas. Sus degradadores principales incluyen 6-beta-hidroxitestosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, androstendiona, epi-testosterona. Por ello, si hubiera de 30 incluirse testosterona o cualquier otro fármaco lábil alcalino en una composición HME, tal composición excluiría necesariamente materiales alcalinos. A menudo, los materiales alcalinos tienen propiedades físicas o clínicas deseables. Por ello, su exclusión de composiciones HME no es deseable.

Sería un avance en la técnica desarrollar un procedimiento de fabricación de una composición HME que comprenda 35 un material alcalino formador de matrices y un fármaco lábil alcalino.

Sumario de la invención

La presente invención busca superar algunas o la totalidad de las desventajas inherentes en las composiciones y los procedimientos anteriormente mencionados. La invención resuelve el problema de la inestabilidad de los 40 fármacos lábiles alcalinos, que los inventores han observado durante la extrusión en estado fundido en caliente con matrices termoplásticas alcalinas o neutras. Se ha hallado que el PEO, que es alcalino, puede aumentar la degradación de la testosterona durante el procesamiento. Se descubrió que la neutralización del PEO antes de la mezcla con la testosterona disminuía la cantidad de impurezas formadas durante la extrusión en estado fundido en caliente.

Los inventores han descubierto que se puede usar PEO como termoplástico formador de matrices si el PEO es 45 granulado en mojado o en seco con un componente ácido y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales para formar una mezcla de excipientes antes de la adición de un fármaco lábil alcalino. La mezcla de excipientes es mezclada, a continuación, con testosterona y otros excipientes que pueden estar incluidos en la formulación y luego extrudida. Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición bioadhesiva estabilizada extrudida en estado fundido en caliente que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino 50 formador de matrices y un componente ácido, comprendiendo el procedimiento las etapas de: a) granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble; un antioxidante; al menos un polímero bioadhesivo; al menos un componente ácido; y, opcionalmente, uno o más polímeros hidrófobos, uno o más polímeros hidrófilos, uno o más excipientes adicionales, o una combinación de los mismos para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución de 7 o menos; b) mezclar la mezcla de excipientes con un 55 fármaco lábil alcalino para formar una composición hidrófila termoplástica bioadhesiva; y c) extrudir en estado fundido en caliente la composición hidrófila para formar la composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente.

Un aspecto clave de la invención requiere la neutralización o una acidificación moderada del polímero termoplástico alcalino (por ejemplo, PEO) con un componente ácido. El polímero es neutralizado granulándolo en mojado o en seco con los otros materiales, tales como un poloxámero, que han de ser incluidos en la matriz, y el componente ácido, tal como ácido cítrico y/o un polímero ácido, tal como CARBOPOL®. La granulación en mojado se realiza con agua (o tampón) o con una solución alcohólica acuosa. Una vez que esta mezcla de excipientes ha sido preparada, es secada opcionalmente y luego mezclada con el agente activo (tal como testosterona), seguido por la extrusión en estado fundido en caliente de toda la mezcla.

Cuando se emplea la granulación en mojado para preparar la mezcla de excipientes, se usa un medio acuoso. Medios acuosos ejemplares incluyen agua, tampón, o agua (o tampón) que contengan un disolvente orgánico. En una realización, el disolvente orgánico es miscible con el agua. Disolventes adecuados miscibles con el agua incluyen metanol, etanol, propanol, iso-propanol, alcohol bencílico, ciclometicona, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol de bajo peso molecular, simeticona y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

El componente ácido puede ser mezclado con el polímero alcalino como un líquido o un sólido. Por ejemplo, el componente ácido puede ser disuelto, suspendido o mojado con el medio acuoso usado para la granulación en mojado. Alternativamente, el componente ácido puede ser añadido en forma sólida.

En una realización, el componente ácido se disolverá durante la etapa de granulación en mojado. En otra realización, no. Por ejemplo, cuando el componente ácido es un polímero ácido, puede disolverse o no durante la granulación en mojado. Se prefiere que el componente ácido al menos se hidrate (o humedezca) con el medio acuoso. En otra realización, el componente ácido es mezclado con el polímero alcalino hasta alcanzar la homogeneidad durante la etapa de granulación en mojado o en seco.

Según una realización, un segundo material formador de matrices, tal como un poloxámero, un antioxidante a base de vitamina E y un componente ácido son granulados en mojado con el polímero termoplástico alcalino, tal como PEO, para formar una mezcla neutralizada de excipientes. Esta mezcla es secada (opcionalmente), mezclada con un fármaco y luego extrudida en estado fundido en caliente. Alternativamente, el segundo material formador de matrices, el antioxidante y el polímero termoplástico alcalino son granulados en mojado y luego el componente ácido es incorporado para formar la mezcla neutralizada de excipientes, que, a continuación, es procesada como anteriormente.

También se ha descubierto que también se produce una degradación mayor cuando aumenta el tiempo de exposición del fármaco lábil alcalino, tal como testosterona (Ts), al calor. Así, otro aspecto de la invención requiere minimizar la exposición de la testosterona al calor para minimizar la formación de sus degradadores durante el procesamiento. Esto se hace seleccionando las condiciones apropiadas de procesamiento para minimizar la temperatura de extrusión y la duración del tiempo de extrusión y para disminuir la viscosidad de la matriz.

La composición obtenida usando el procedimiento de la invención puede ser una película, una película (un laminado) multicapa, una varilla, un perdigón, un cordón, un comprimido, una píldora, un granulado, polvo, una cápsula, un tubo, un hilo o un cilindro, y puede ser procesada ulteriormente formando un polvo, perdigones o revestimientos en polvo para su aplicación sobre diversos sustratos. Un laminado comprenderá al menos dos capas: una capa bioadhesiva reservorio de fármaco y una capa de soporte. En una realización, la capa de soporte del laminado también incluye un componente ácido para minimizar cualquier degradación interfacial que pudiera producirse en la superficie de contacto entre la capa reservorio y la capa de soporte.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar un laminado bioadhesivo estabilizado extrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino formador de matrices y un componente ácido; y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de: granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble, un antioxidante, al menos un polímero bioadhesivo, al menos un componente ácido, opcionalmente uno o más polímeros hidrófobos, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada el fármaco lábil alcalino; mezclar la mezcla de excipientes con un fármaco lábil alcalino para formar una primera composición hidrófila termoplástica bioadhesiva; proporcionar una segunda composición hidrófoba termoplástica que comprende al menos un polímero hidrófobo, un plastificante, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, al menos un componente ácido; coextrudir la primera composición y la segunda composición para formar un laminado bicapa bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, respectivamente.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento de preparación de un laminado bioadhesivo estabilizado extrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino formador de matrices y un componente ácido; y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 5 granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble, un antioxidante, al menos un polímero bioadhesivo, al menos un componente ácido, opcionalmente uno o más polímeros hidrófobos, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada el fármaco lábil alcalino;
- mezclar la mezcla de excipientes con un fármaco lábil alcalino para formar una primera composición hidrófila termoplástica bioadhesiva;
- 10 proporcionar una segunda composición hidrófoba termoplástica que comprende al menos un polímero hidrófobo, un plastificante, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, al menos un componente ácido;
- extrudir la primera composición para formar una capa reservorio hidrófila bioadhesiva;
- 15 extrudir la segunda composición para formar una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad; y
- laminar la capa reservorio sobre la capa de soporte para formar el laminado.
- Otro aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación de un laminado bicapa bioadhesivo estabilizado que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino formador de matrices y un componente ácido; y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 20 granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble, un antioxidante, al menos un polímero bioadhesivo, al menos un componente ácido, opcionalmente uno o más polímeros hidrófobos, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada el fármaco lábil alcalino;
- 25 mezclar la mezcla de excipientes con un fármaco lábil alcalino para formar una primera composición hidrófila termoplástica bioadhesiva;
- 30 extrudir la primera composición para formar una capa reservorio hidrófila bioadhesiva;
- proporcionar una segunda composición hidrófoba termoplástica que comprende al menos un polímero hidrófobo, un plastificante, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, al menos un componente ácido; y bien
- 35 extrudir en estado fundido en caliente la segunda composición sobre la capa reservorio para formar un laminado bicapa bioadhesivo; bien
- 40 extrudir en estado fundido en caliente la segunda composición para formar una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad y, subsiguientemente, laminar conjuntamente la capa reservorio y la capa de soporte para formar un laminado bicapa bioadhesivo; o bien
- echar la segunda composición sobre la capa reservorio para formar un laminado bicapa bioadhesivo.
- 45 La invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición bioadhesiva estabilizada extrudida en estado fundido en caliente que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino formador de matrices y un componente ácido, comprendiendo el procedimiento: granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble, un antioxidante, al menos un polímero bioadhesivo, al menos un componente ácido, opcionalmente uno o más polímeros hidrófobos, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada el fármaco lábil alcalino; mezclar la mezcla de excipientes con un fármaco lábil alcalino para formar una composición hidrófila termoplástica bioadhesiva; y extrudir en estado fundido en caliente la composición hidrófila para formar la composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente. Opcionalmente, las composiciones pueden ser secadas, según sea apropiado, ya sea antes de la adición del fármaco lábil alcalino y/o antes de la extrusión. Por ejemplo, la mezcla de excipientes puede ser secada antes de efectuar la mezcla con el fármaco alcalino, o la composición hidrófila termoplástica bioadhesiva puede ser secada antes de la extrusión en estado fundido en caliente.
- 50
- 55
- 60 La granulación en mojado puede efectuarse con agua, tampón o alcohol acuoso. Opcionalmente, el fluido de granulación contiene un componente ácido.

El componente ácido puede ser un polímero ácido (tal como un polímero bioadhesivo), un ácido inorgánico, un ácido mineral o un ácido orgánico o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el polímero bioadhesivo puede ser el componente ácido.

5 La etapa de granulación en mojado puede efectuarse de diversas maneras diferentes. Por ejemplo, la etapa de granulación en mojado puede efectuarse granulando en mojado en primer lugar un poloxámero, un antioxidante, PEO y un ácido orgánico, y añadiendo luego un polímero bioadhesivo. Alternativamente, la etapa de granulación en mojado puede efectuarse mezclando en primer lugar una solución acuosa de ácido orgánico y polímero hidrófilo con una solución alcohólica de antioxidante y añadiendo luego PEO y añadiendo, a continuación, un polímero bioadhesivo.

10 La composición de la composición hidrófila termoplástica bioadhesiva puede variar. Por ejemplo, puede comprender dos o más polímeros termoplásticos e hinchables con el agua, hidrosolubles o erosionables con el agua, y/o puede comprender dos o más polímeros termoplásticos alcalinos hinchables con el agua, erosionables con el agua o hidrosolubles. El PEO es un polímero termoplástico alcalino bioadhesivo ejemplar hidrosoluble o erosionable con el agua. En algunas realizaciones, el polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble es un
15 polímero bioadhesivo.

La composición de la mezcla de excipientes puede variar. Por ejemplo, un polímero hidrófilo puede estar presente en la mezcla de excipientes; otro polímero hidrófobo puede estar presente en la mezcla de excipientes.

La composición de la capa de soporte puede variar. Por ejemplo, puede comprender dos o más polímeros hidrófobos diferentes.

20 En algunas realizaciones la etapa de laminación es laminación catalizada por calor, y/o la etapa de laminación comprende las etapas de poner un adhesivo entre la capa reservorio y la capa de soporte, seguido por el prensado conjunto de las dos capas.

25 Si las capas reservorio y de soporte del laminado son coextrudidas o extrudidas individualmente (sea secuencial o concurrentemente) y laminadas subsiguientemente, las capas comprenden, preferentemente, al menos un polímero en común; sin embargo, las capas mantendrán sus características individuales de hidrofobicidad e hidrofiliidad. Las capas reservorio y de soporte opcionalmente poseen aproximadamente el mismo índice de flujo en estado fundido (tasa de flujo en estado fundido, índice de estado fundido), lo que quiere decir que sus índices de fluidez en estado fundido se encontrarán en intervalos individuales predefinidos y que esos intervalos se solapan al menos hasta cierto grado predefinido.

30 Cuando la composición HME incluye testosterona, puede ser usada para tratar uno o más trastornos asociados con la deficiencia en testosterona, por ejemplo, hipogonadismo, enfermedad de La Peyronie, priapismo, impotencia, disfunción eréctil, libido reducida, pérdida de masa muscular, etc. El procedimiento de uso incluye la administración transdérmica, preferentemente bucal, de una composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente que comprende testosterona en una forma de liberación controlada. Durante el uso, la capa bioadhesiva absorbe agua
35 de la saliva y pieza a liberar testosterona de manera controlada.

La composición HME puede ser formulada para proporcionar diversos perfiles de liberación del fármaco a la mayoría de los sitios de administración. La presente invención puede ser usada para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos activos dispersos fina y homogéneamente en uno o más vehículos poliméricos que son producidos por técnicas de extrusión en estado fundido en caliente. Tales preparaciones pueden incluir
40 dispersiones sólidas, soluciones vítreas, dispersiones moleculares y soluciones sólidas. La invención también proporciona un procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas en las que el agente activo (compuesto activo) es proporcionado en forma pura (lo que significa que no contiene excipientes) y empleado subsiguientemente en el procedimiento detallado en la presente memoria.

45 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica obtenida por el procedimiento de la invención está formulada de tal modo que el fármaco contenido en la misma pueda disolverse durante la extrusión.

Pueden incorporarse partículas finas de fármaco creadas mediante procedimientos conocidos en la composición farmacéutica reivindicada. Los ejemplos incluyen los procedimientos de micronización y trituración. Las partículas que contienen fármaco se dispersan en la matriz mediante la extrusión en estado fundido en caliente.

50 En algunas realizaciones, el material termoplástico formador de matrices se selecciona del grupo constituido por óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-vinilacetato; PLA, PLGA, copolímeros de acrilato y metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilcelulosas tales como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa; almidones, pectinas; polisacáridos tales como tragacanto, goma arábica, goma guar, estearato de sacarosa, goma
55 xantana, lípidos, ceras, mono, di y tri glicéridos, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ceras de parafina y similares, aceite vegetal hidrogenado y de ricino, monoestearato de glicerol, polímeros entéricos tales como CAP, HPMC AS,

5 goma laca y una combinación de los mismos. La liberación del fármaco de la composición HME puede variar. En algunas realizaciones, la composición (o forma farmacéutica) proporciona una liberación inmediata o rápida del compuesto terapéutico después de su exposición a un entorno de uso. En otras realizaciones, la composición farmacéutica (o forma farmacéutica) obtenida por el procedimiento de la invención proporciona una liberación retardada del compuesto terapéutico después de su exposición a un entorno de uso.

La forma farmacéutica o composición descrita en la presente memoria puede ser formulada para la administración transdérmica, transmucosal, bucal, rectal, pulmonar, nasal, vaginal, ocular, peroral, oral, intestinal u óptica del fármaco, o como un dispositivo implantable de administración de un fármaco.

10 La invención también incluye combinaciones de dos o más de las diferentes realizaciones dadas a conocer en la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras forman parte de la presente descripción y describen realizaciones ejemplares de la invención reivindicada. A la luz de estas figuras y de la descripción de la presente memoria, el experto en la técnica podrá poner en práctica la invención sin experimentación indebida.

15 La FIG. 1 representa un alzado frontal en sección transversal de una realización ejemplar de una composición monocapa extrudida en estado fundido en caliente obtenida según la invención.

La FIG. 2 representa un alzado frontal en sección transversal de una realización ejemplar de una composición bicapa extrudida en estado fundido en caliente obtenida según la invención.

20 La FIG. 3 representa un alzado frontal en sección transversal de una realización ejemplar de una composición tricapa extrudida en estado fundido en caliente obtenida según la invención.

25 Las FIGURAS 4a y 4b representan perfiles de liberación para diversas composiciones HME diferentes de liberación prolongada creadas según la invención.

Descripción detallada de la invención

30 La invención proporciona una composición HME estabilizada que comprende un fármaco lábil alcalino, una matriz termoplástica bioadhesiva, un componente ácido y, opcionalmente, uno o más excipientes. La matriz comprende uno o más polímeros termoplásticos alcalinos, uno o más polímeros bioadhesivos, o una combinación de los mismos. La composición HME comprende una composición de un excipiente bioadhesivo extensible en estado fundido en caliente que comprende una matriz polimérica termoplástica alcalina bioadhesiva, un componente ácido y, opcionalmente, uno o más excipientes, teniendo la composición de excipientes un pH de solución de 7,0 o menos cuando es puesta en agua. Cuando una matriz termoplástica bioadhesiva alcalina es mezclada con un componente ácido, forma una matriz termoplástica bioadhesiva no alcalina, lo que significa que la matriz tendrá un pH de 7 o menos cuando sea puesta en agua. La composición de excipientes tiene un pH entre neutro y moderadamente ácido (2 - 7). Un fármaco lábil alcalino y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales son mezclados con la composición de excipientes, y la mezcla es extrudida en estado fundido en caliente para formar la composición HME estabilizada.

40 La expresión extrusión en estado fundido en caliente o extrudido en estado fundido en caliente es usada en la presente memoria para describir un procedimiento por medio del cual una composición es calentada y/o comprimida hasta un estado fundido (o ablandado) y, subsiguientemente, obligada a atravesar un orificio en una boquilla en la que el producto extrudido recibe su forma final, en la que se solidifica tras enfriar. La mezcla es transportada atravesando una o más zonas de calentamiento, normalmente mediante un mecanismo de tornillo. Se hace girar al tornillo o a los tornillos mediante un motor de velocidad variable dentro de un barril cilíndrico en el que solo existe un espacio pequeño entre el diámetro externo del tornillo y el diámetro interno del barril. En esta conformación, se crea mucha cizalladura en la pared del barril y entre las espiras del tornillo mediante la cual los diversos componentes de la mezcla en polvo son bien mezclados y disgregados. La boquilla puede ser una boquilla de doble colector, colector múltiple y de estilo de bloque de alimentación. Según se usa en la presente memoria, el término extrudido se refiere a una composición HME. Se entiende que el término "coextrusión" significa un procedimiento de extrusión en el que al menos dos composiciones en estado fundido diferentes son extrudidas sustancialmente de forma sustancialmente simultánea a través de un orificio doble de confinamiento para formar las respectivas capas primera y segunda de un laminado, por lo que el área total suma de la sección transversal de las dos capas corresponde sustancialmente al área de la sección transversal del orificio de salida en la boquilla de extrusión. Se entiende que el término "laminación" significa un procedimiento de extrusión en el que al menos dos capas diferentes son extrudidas en estado fundido en caliente y combinadas tras salir del orificio de extrusión y luego unidas por un conjunto de rodillos opuestos.

Se entiende que la expresión "extrudible en una masa fundida en caliente" significa que un material o una composición puede ser extrudido en estado fundido en caliente sin ninguna degradación térmica significativa; por

ejemplo, una degradación inferior al 5% en peso o inferior al 10% en peso. Se entiende que la expresión "térmicamente procesable" significa un material o una composición que se ablanda o se funde a la temperatura de procesamiento de la extrusión sin ninguna degradación térmica significativa.

5 La FIG. 1 representa un alzado frontal conceptual en sección transversal de una composición ejemplar monolítica extrudida (1) en estado fundido en caliente que comprende un reservorio (2) de fármaco según la invención. El extrudido preparado según se detalla en la presente memoria proporciona mayor estabilidad de un fármaco lábil alcalino dentro de una matriz que comprende un polímero termoplástico alcalino. El reservorio de fármaco comprende un fármaco lábil alcalino y una matriz termoplástica bioadhesiva, comprendiendo la matriz un componente ácido (o agente acidificante), un polímero alcalino, un polímero bioadhesivo, un polímero termoplástico y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. En otras palabras, la matriz comprende un material alcalino termoplástico y/o bioadhesivo formador de matrices, un componente ácido y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales.

15 La matriz de la composición farmacéutica descrita incluye un material formador de matrices, tal como un aglutinante térmico, un aglutinante ablandable por la presión o una combinación de los mismos. Al menos un aglutinante polimérico de la matriz es un polímero bioadhesivo. Al menos un polímero de la matriz es un polímero alcalino antes del tratamiento con un componente ácido.

20 Aglutinantes térmicos ejemplares incluyen: óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-vinilacetato; copolímeros de acrilato y metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilcelulosas tales como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa; almidones, pectinas; PLA y PLGA, poliésteres (goma laca), cera tal como cera de carnauba, cera de abeja; polisacáridos tales como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma xantana.

25 Una realización específica del aglutinante es el óxido de polietileno (PEO), que puede ser adquirido comercialmente de empresas tales como la Dow Chemical Company y Sumitomo Seika, que comercializan calidades ejemplares de PEO con un peso molecular medio entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 8.000.000. Algunas de las calidades de PEO que son adecuadas para ser usadas en esta invención son descritas en las tablas siguientes, que diferencian las calidades según sus pesos moleculares aproximados y la viscosidad de la solución.

Nombre comercial	Peso molecular aproximado	Intervalo de viscosidad de la solución acuosa a 25°C, mPa·s
WSR N-10	100.000	30-50 (solución al 5%)
PEO-1Z	150.000 - 400.000	50-200 (solución al 5%)
WSR N-80	200.000	55-90 (solución al 5%)
WSR N-750	300.000	600-1.200 (solución al 5%)
WSR N-3000	400.000	2250-4500 (solución al 5%)
WSR-205	600.000	4.500-8.800 (solución al 5%)
PEO-3Z	600.00 - 1.100.000	2.500-5.500 (solución al 5%)
WSR-1105	900.000	8.800-17.600 (solución al 5%)
WSR N-12K	1.000.000	400-800 (solución al 2%)
PEO-8Z	1.700.000 - 2.200.000	20-70 (solución al 0,5%)
WSR N-60K	2.000.000	2.000-4.000 (solución al 2%)
PEO-15Z	3.300.000 - 3.800.000	130-250 (solución al 0,5%)
WSR-301, UCARFLOC polímero 300	4.000.000	1.650-5.500 (solución al 1%)
PEO-18Z	4.300.000 - 4.800.000	250-430 (solución al 0,5%)
WSR coagulante, UCARFLOC polímero 302	5.000.000	5.500-7.500 (solución al 1%)
WSR-303, UCARFLOC polímero 304	7.000.000	7.500-10.000 (solución al 1%)
PEO-27	6.000.000 - 8.000.000	600-800 (solución al 0,5%)
WSR-308, UCARFLOC polímero 309	8.000.000	10.000-15.000 (solución al 1%)

30 En general, puede usarse cualquier material de PEO descrito en la presente memoria o cualquier PEO conocido que tenga las características de un material de PEO descrito en la presente memoria.

En una realización, se entiende que la expresión "PEO de calidad 1" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000. En la tabla anterior se enumeran ejemplos de PEO de calidad 1 e incluyen POLYOX WSR N-10, WSR N-80, WSR N-750, WSR N-3000, WSR N-205 o equivalentes de los mismos.

35 En una realización, se entiende que la expresión "PEO de calidad 2" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000. En la tabla anterior se

enumeran ejemplos de PEO de calidad 2 e incluyen POLYOX WSR N-1105, WSR N-12K, WSR N-60 o equivalentes de los mismos.

5 En una realización, se entiende que la expresión "PEO de calidad 3" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000. En la tabla anterior se enumeran ejemplos de PEO de calidad 3 e incluyen POLYOX WSR 301, WSR coagulante, WSR 303, WSR 308, o equivalentes de los mismos.

10 El PEO de calidad 1, el PEO de calidad 2 y/o el PEO de calidad 3 pueden estar presentes en la capa reservorio de fármaco, en la capa inerte de soporte o en ambas capas. En la realización en la que hay presente una calidad particular de PEO en la capa reservorio y la capa inerte de soporte, esa calidad de PEO es seleccionada de forma independiente en cada caso de su definición respectiva. En otras palabras, si hay presente PEO de calidad 1 en la capa reservorio y la capa de soporte, entonces se lo seleccionará en cada caso del grupo anteriormente especificado para el PEO de calidad 1. Asimismo para el PEO de calidad 2 y el PEO de calidad 3.

15 Cuando hay incluidas tres calidades de PEO en la misma capa, el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2, que tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1. Cuando hay incluidas dos calidades de PEO en la misma formulación, hay varias combinaciones posibles: a) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 2, teniendo el PEO de calidad 3 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 2; b) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 1, teniendo el PEO de calidad 3 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 1; y c) PEO de calidad 2 + PEO de calidad 1, teniendo el PEO de calidad 2 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 1.

20 Cuando hay presentes tres calidades diferentes de PEO, la cantidad de cada uno oscila entre el 5 y el 50% en peso de la capa. La cantidad total de PEO presente oscila generalmente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 70% en peso de la capa reservorio. Algunas realizaciones de la capa reservorio incluyen aquellas en las que la cantidad total de PEO es aproximadamente el 64%, 43,64%, 61,5%, 59%, 62,5%, 63%, 65,82%, 60,82% en peso de la capa reservorio.

25 La cantidad total de PEO presente oscila generalmente del 0% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60% en peso de la capa de soporte. Algunas realizaciones de la capa de soporte incluyen aquellas en las que la cantidad total de PEO es aproximadamente el 10%, 35%, 50%, 54%, 56%, 58% en peso de la capa de soporte.

30 En algunas realizaciones, la cantidad de PEO de calidad 1 oscila del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 5%, 10%, 26,85%, 27,9%, 23,67%, 32,9%, 36,01%, 34%, 38,16%, 33,86% de la capa; la cantidad de PEO de calidad 2 oscila del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 5%, 22,18%, 21,16%, 26,16%, 20,36%, 28,64%, 27%, 30,35%, 14,96%, 15,91%, 18,36%, 18,86%, 19,36%, 7,5% de la capa; y la cantidad de PEO de calidad 3 oscila del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 13,79%, 16,29%, 16,79%, 17,44%, 19,1%, 18%, 20,24%, 29,93%, 31,83%, 36,5%, 45% en peso de la capa.

40 Cuando hay presente cualquier tipo o clase de material tanto en la capa reservorio como en la de soporte, será seleccionado independientemente en cada caso de la lista de materiales adecuados descritos en la presente memoria o conocidos para el experto en la técnica de los productos farmacéuticos. Por ejemplo, si hay presente PEO tanto en la capa reservorio como en la capa de soporte, la calidad o las calidades de PEO usadas en la capa reservorio serán seleccionadas en cada caso independientemente de la calidad o las calidades de PEO usadas en la capa de soporte.

45 Aglutinantes térmicos adecuados que pueden requerir o no un plastificante incluyen, por ejemplo, Eudragit™ RS PO, Eudragit™ S100, Kollidon SR (copolímero de acetato de polivinilo-co-polivinilpirrolidona), HPC (hidroxipropilcelulosa), acetato-btirato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetil-celulosa sódica (CMC), copolímero de metacrilato dimetilaminoetilico-éster de ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmacrilato (GA-MMA), C-5 o 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), poliésteres (goma laca), ceras (cera de carnauba, cera de abeja), acetato-ftalato polivinílico (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímero de (poli)metacrilato-etilacrilato (1:1) (MA-EA), copolímero de (poli)metacrilato-metilmacrilato (1:1) (MA-MMA), copolímero de (poli)metacrilato-metilmacrilato (1:2), Eudragit™ L100 (MA-EA, 1:1), Eudragit™ L-100-55 (MA-EA, 1:1), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), Coateric™ (PVAP), policaprolactona, almidones, pectinas; polisacáridos tales como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma guar, azúcares y goma xantana.

55 Algunos de los aglutinantes anteriormente señalados son polímeros termoplásticos alcalinos bioadhesivos. La matriz de la invención puede incluir una combinación de materiales, algunos de los cuales no son alcalinos, no son bioadhesivos o no son termoplásticos. Solo es importante que la matriz (por ejemplo, la mezcla de excipientes) mantenga su naturaleza termoplástica bioadhesiva antes de la extrusión en estado fundido en caliente y que mantenga su naturaleza bioadhesiva después de la extrusión en estado fundido en caliente.

Otros materiales poliméricos que pueden ser incluidos en la matriz incluyen polímeros celulósicos que incluyen HPMC, HPC, metilcelulosa; alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo y otros polímeros autorizados para uso farmacéutico conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

5 La matriz termoplástica bioadhesiva alcalina puede comprender, además, otros materiales, en particular otros polímeros tales como KLUCEL (hidroxipropilcelulosa), CARBOPOL, POLICARBOFIL, GANTREZ, POLOXÁMERO y combinaciones de los mismos. La documentación del producto para CARBOPOL® indica que las soluciones acuosas que lo contienen tienen un pH en el intervalo de 2,5-4,0, lo que significa que es un polímero ácido y no se lo considera un polímero alcalino; sin embargo, es un polímero bioadhesivo. GANTREZ® es un copolímero de éter metil-vinílico y anhídrido maleico, y su pH de solución dependerá de la forma en que se proporcione. GANTREZ®
10 MS es una sal mixta de calcio y sodio del polímero que tiene un pH de solución entre 5,5-7,0. GANTREZ® es un polímero bioadhesivo, pero no un polímero termoplástico. La documentación del producto para POLICARBOFIL®, polímeros a base ácido acrílico reticulado de alto peso molecular, indica que las soluciones acuosas que lo contienen tienen un pH inferior a 4,0, lo que significa que es un polímero ácido y no se lo considera un polímero alcalino; sin embargo, es un polímero bioadhesivo. El POLOXÁMERO® 407 es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol y, según la documentación del producto, tiene un pH de solución de 6,0-7,4. El POLOXÁMERO® no es considerado un polímero bioadhesivo y no es un polímero termoplástico.

Un extrudido compuesto de PEO y POLOXÁMERO puede formar una matriz polimérica homogénea cuando es extrudida en estado fundido a 100°C. Pueden crearse composiciones que, además, comprendan HPMC, PVA o SLS.

20 La matriz o mezcla de excipientes puede contener uno o más polímeros bioadhesivos, uno o más polímeros termoplásticos y/o uno o más polímeros alcalinos. En una realización, el polímero alcalino es también el polímero bioadhesivo. En otra realización, el polímero alcalino es también el polímero termoplástico. En otra realización adicional, el polímero bioadhesivo es el polímero termoplástico. Otra realización más incluye un polímero alcalino que es un polímero bioadhesivo y un polímero termoplástico, siendo un solo polímero, en otras palabras,
25 bioadhesivo, termoplástico y alcalino antes de la extrusión en estado fundido en caliente. Ejemplos de tales polímeros incluyen óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, povidona y otros conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica.

El instrumental de extrusión en estado fundido en caliente es normalmente un aparato de tornillo simple o doble, pero puede estar compuesto de más de dos elementos de tornillo. Un aparato típico de extrusión en estado fundido
30 en caliente contiene una zona de mezclado/transporte, una zona de calentamiento/fusión y una zona de bombeo en sucesión hasta el orificio. En la zona de mezclado/transporte, se mezclan las mezclas en polvo y los áridos son reducidos a partículas primarias por la fuerza de cizalladura entre los elementos de tornillo y el barril. En la zona de calentamiento/fusión, la temperatura está en el punto de fusión o temperatura de transición vítrea del aglutinante térmico o de los aglutinantes térmicos de la mezcla, o por encima del mismo, de modo que los sólidos transportados se funden al pasar por la zona. Un aglutinante térmico, en este contexto, describe un excipiente inerte, normalmente un polímero, que es suficientemente sólido a temperatura ambiente, pero se funde, se ablanda o se vuelve semilíquido cuando es expuesto a temperatura o presión elevadas. El aglutinante térmico actúa como matriz en la que se dispersan el activo o los activos y otros ingredientes funcionales, o el adhesivo con el que están unidos, de modo que se forme un material compuesto en el orificio de salida. Una vez que está en un estado fundido, la mezcla
35 homogeneizada es bombeada hasta el orificio atravesando otra zona de calentamiento que mantiene el estado fundido de la mezcla. En el orificio, puede darse a la mezcla fundida la forma de hilos, cilindros o películas. El extrudido que sale se solidifica entonces, normalmente mediante un proceso de enfriamiento por enfriamiento por aire. El extrudido puede ser una sola capa o puede ser un laminado coextrudido o un laminado bicapa, tricapa o multicapa formado laminando dos o más capas conjuntamente. Una vez solidificado, el extrudido puede ser procesado entonces adicionalmente para formar perdigones, esferas, polvo fino, comprimidos y similares. Un ejemplo de un aparato de un solo tornillo similar a la descripción anterior es el modelo de Randcastle Taskmaster de 2,54 cm, 36:1.

La temperatura es una variable importante de proceso que debe considerarse para la extrusión en estado fundido en caliente. La composición puede ser HME a cualquier temperatura deseada siempre y cuando no dé como resultado una degradación excesiva de la composición o de cualquiera de sus componentes.
50

Otras variables de proceso, tales como la velocidad de avance y la velocidad del tornillo, están optimizadas para proporcionar una cizalladura y una mezcla adecuadas. El efecto de la velocidad de avance y de la velocidad del tornillo en variables tan dependientes como el nivel de cizalladura y de mezcla dentro del extrusor depende mucho del diseño de los equipos y, concretamente, de los elementos de tornillo. Generalmente, aumentar la velocidad del
55 tornillo aumentará las fuerzas de cizalladura entre el elemento de tornillo y la pared del barril, permitiendo con ello una mezcla más rigurosa y un mayor grado de desagregación de las partículas. Disminuir la velocidad de avance (avance no de inundación) generalmente permitirá un mezclado y una desagregación de partículas más completos debido a una reducción en la cantidad de material dentro del extrusor. Reducir la cantidad de material también aumentará, a su vez, las fuerzas de cizalladura a las que es sometido el material debido a una disminución en la
60 profundidad de canal efectiva.

También es importante considerar las formas en las que los componentes de una formulación son suministrados al extrusor. Un procedimiento es premezclar todos los componentes de la formulación antes de que sean suministrados al extrusor. Esto puede hacerse mediante cualquier técnica tradicional de mezclado. Alternativamente, los componentes de la formulación pueden ser suministrados individualmente si ello se realiza simultáneamente, y dado que hay un mezclado adecuado de los componentes de la formulación en la zona de mezclado/transporte del extrusor. Por ejemplo, el fármaco es mezclado con la composición excipiente después de la formación de la composición excipiente. A continuación, la mezcla es extrudida en estado fundido en caliente. Además, también pueden suministrarse componentes distintos de los polímeros base corriente debajo de la boca de alimentación inicial para reducir su tiempo de permanencia en el extrusor, dado que hay un mezclado adecuado de los componentes de la formulación antes y en la última zona de mezclado. Por ejemplo, puede suministrarse una mezcla excipiente en la boca de alimentación inicial y puede suministrarse un componente sensible al calor a la última zona para minimizar el tiempo de exposición al calor. Además, un componente sólido que no se funde que aumente significativamente la viscosidad de la masa fundida puede ser suministrado corriente abajo para reducir la cantidad de energía requerida para hacer girar el tornillo del extrusor.

La mezcla de excipientes de la invención puede ser preparada mediante diversos procedimientos diferentes. Un aspecto clave para su preparación es el contacto del componente ácido con el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo. Un procedimiento particular es la granulación en mojado o en seco. En una realización, la mezcla de excipientes es preparada granulando en mojado el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo y el componente ácido, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, en presencia de un medio acuoso. La mezcla de excipientes es secada opcionalmente después de la granulación en mojado. Por lo tanto, la mezcla seca o mojada de excipientes es mezclada con un fármaco, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, para formar una mezcla que, a continuación, es extrudida en estado fundido en caliente. El medio acuoso puede ser añadido en porciones o en un bolo. En una realización, el polímero alcalino y el polímero ácido son granulados en mojado y luego se añade al granulado un segundo polímero bioadhesivo para preparar la mezcla de excipientes.

Una realización de la invención requiere la preformación de la mezcla de excipientes antes de la mezcla con el fármaco lábil alcalino. Otras realizaciones requieren la formación de la composición excipiente mediante granulación en mojado con un líquido acuoso, comprendiendo el líquido acuoso opcionalmente alcohol.

La composición HME se crea según un procedimiento descrito en la presente memoria. En los ejemplos siguientes se detallan formulaciones ejemplares y procedimientos para su preparación.

La matriz monolítica de la FIG. 1 se crea extruyendo en estado fundido en caliente una mezcla que comprende una composición excipiente y un fármaco lábil alcalino. En la presente memoria y en el Ejemplo 1 se detallan procedimientos generales para la extrusión en estado fundido en caliente.

Las ventajas del presente procedimiento de la invención pueden ser ejemplificadas mediante la evaluación de composiciones extrudidas en estado fundido en caliente que contienen testosterona como fármaco lábil alcalino ejemplar. Las composiciones fueron preparadas según se describe en la presente memoria. Diversas variables de procesamiento fueron evaluadas para determinar su influencia en la estabilidad del fármaco a las condiciones de extrusión en estado fundido en caliente.

La testosterona obtenida comercialmente (por ejemplo, de Diosynth, una sección de Akzo Nobel, Arnhem, Holanda) ya incluye o puede incluir varias impurezas diferentes, tales como 6-beta-hidroxitestosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, androstendiona, epi-testosterona, impurezas que están presentes en cantidades variables. Algunas de estas impurezas se forman por causa del proceso sintético de preparación de la testosterona y otras se forman debido a la degradación de la testosterona. Durante la HME de una matriz termoplástica alcalina extrudible en estado fundido en caliente que contiene testosterona, el fármaco podría experimentar degradación, produciendo por ello nuevos degradadores o aumentando las cantidades de degradadores ya presentes.

Se evaluó la influencia del orden de mezclado de los componentes de la formulación en la estabilidad de la testosterona hacia la degradación durante la HME. En el Lote A, todos los componentes de la formulación fueron mezclados (combinados, granulados o formados como perdigones) en forma seca para formar una mezcla, que fue extrudida subsiguientemente. En el Lote B, todos los componentes de la formulación fueron mezclados en presencia de un líquido para formar un granulado mojado que fue secado opcionalmente antes de la HME.

Sin embargo, las formulaciones creadas según el procedimiento de la invención demostraron una reducción significativa en el grado de degradación de la testosterona que se produjo durante la HME. Antes de la adición de un componente ácido, la matriz (o polímero) termoplástica bioadhesiva tiene un pH de solución mayor que 7 u oscilante entre aproximadamente un pH 8 y aproximadamente un pH 10. Tras la adición del componente ácido a la matriz, la mezcla de excipientes tiene un pH de solución de 7 o menos, o aproximadamente un pH 2,5 a un pH 7. Se crearon lotes ejemplares de la mezcla de excipientes según la invención. En el Lote C, el material termoplástico alcalino formador de matrices fue granulado en seco con el componente ácido, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales, para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada la testosterona durante la HME (véase el Ejemplo 1). A continuación, la mezcla de excipientes fue mezclada con testosterona y, opcionalmente, otros

excipientes para formar una mezcla uniforme (véase el Ejemplo 2) que es extrudida en estado fundido en caliente. En el Lote D, el material termoplástico alcalino formador de matrices fue granulado en mojado con el componente ácido, y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución (cuando está disuelta) de aproximadamente 7 o menos o menor que el pH al que se degrada la testosterona durante la HME (véase el Ejemplo 1). La mezcla de excipientes fue entonces mezclada con testosterona y, opcionalmente, otros excipientes para formar una mezcla uniforme (véase el Ejemplo 2) que es extrudida en estado fundido en caliente. En consecuencia, las composiciones HME preparadas según la invención comprenden cantidades menores de impurezas que composiciones similares que comprenden los mismos componentes, pero creadas sin preformación de una mezcla de excipientes.

Nº de lote	Impurezas desconocidas totales (%)	6B-hidroxitestosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
A	0,20 - 4,50	0,05 - 1,50	0,05 - 1,50	0,00 - 1,50
B	0,20 - 4,50	0,05 - 1,50	0,05 - 1,50	0,00 - 1,50
C	0,00 - 2,00	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50
D	0,00 - 2,00	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50

^bLa epi-testosterona (cis-testosterona) es un componente concomitante de la testosterona (según la USP [Farmacopea estadounidense]<1086>). Los componentes concomitantes son característicos de muchos productos químicos farmacéuticos a granel y NO se considera que sean degradadores.

Se evaluó la influencia de tener más de un tipo de componente ácido sobre la estabilidad de la testosterona a la degradación durante la HME. El Lote 56 incorporó ácido cítrico como acidificante secundario e hidroxitolueno butilado como antioxidante en lugar del succinato de vitamina E. El lote fue preparado granulando en mojado el PolyOx y el poloxámero con agua al 5% con mucha cizalladura. Se añadió carbopol y se mezcló hasta obtener una mezcla uniforme. La testosterona y los ingredientes restantes fueron añadidos y mezclados con mucha cizalladura. La mezcla fue extrudida como una película monocapa usando el extrusor Randcastle a 135°C y 145°C. El contenido de humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 3,1%. Tras la extrusión, la película fue cortada en dosis unitarias. Se analizaron por duplicado tramos compuestos de 10 dosis en busca de impurezas. La siguiente tabla incluye los resultados.

Nº de lote/Temp. (°C)	Impurezas desconocidas totales (%)	6B-hidroxitestosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
Nº 56 135°C	1,2	ND	ND	ND
Nº 56 145°C	1,1	ND	ND	ND

ND denota por debajo del límite de cuantificación usando el procedimiento de HPLC detallado en la presente memoria. En este caso, ND significa menos del 0,1% en peso.

En el Lote 61 se aumentó el contenido de antioxidante hasta el 4% en peso y se aumentó el contenido de poloxámero hasta el 6% en peso. La mezcla fue granulada en mojado con agua al 5% y extrudida usando el extrusor Randcastle a 135°C. Los niveles de degradadores fueron determinados mediante HPLC y los resultados están incluidos en la tabla anterior. El contenido de poloxámero fue aumentado al 7,5% en el Lote 62 y al 9% en el Lote 63. Las mezclas fueron granuladas en mojado con agua al 5% y extrudidas usando el extrusor Randcastle a 135°C.

Se evaluó la influencia de la temperatura de la HME sobre la degradación de la testosterona. Se preparó una composición HME granulando en mojado PolyOx y poloxámero con agua con mucha cizalladura. Se añadió carbopol y se mezcló hasta obtener una mezcla uniforme. La testosterona y los ingredientes restantes fueron añadidos y mezclados con mucha cizalladura. Estas mezclas fueron extrudidas como una película monocapa usando el extrusor Randcastle a 135°C o 145°C. El contenido de humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 3,1%. Se determinó el perfil de pureza de los extrudidos resultantes. La siguiente tabla indica los resultados.

Temp. (°C)	Impurezas desconocidas totales (%)	6B-hidroxitestosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
135	0,1	ND	ND	ND
145	0,4	0,15	ND	ND

Se investigó la influencia de la técnica de granulación en mojado (velocidad de adición de agua, tiempo de acidificación y contenido en agua) sobre la estabilidad de la testosterona. La velocidad de la adición de agua fue estudiada aplicando una adición de carga tipo "BOLO" contrapuesta a una de tipo "SERIE" (adición secuencial de porciones). Un lote fue preparado usando la técnica de bolo en la que se añadió de golpe a los polímeros PolyOx, poloxámero y carbopol toda la carga de agua (5% con respecto a los sólidos) con mucha cizalladura. Otro lote fue preparado mediante la técnica en serie, en la que las cargas de agua y carbopol fueron incorporadas en los

polímeros PolyOx y poloxámero en 4 etapas separadas. Los resultados indican un grado ligeramente menor de formación de degradadores cuando el líquido de granulación es añadido como una carga de bolo.

5 Se investigó el efecto de la cantidad de agua, usada como medio líquido durante la granulación en mojado, sobre la estabilidad del fármaco. Un lote fue preparado usando la técnica del bolo con una carga de agua del 7,5%, que es una carga más alta de agua. Se observó una reducción en las impurezas principales usando una carga más alta de agua. Puede usarse una carga de agua de hasta el 98%, siempre y cuando el extrusor está equipado para gestionar las mayores cantidades de vapor formadas usando mezclas de alimentación que tienen un gran contenido de agua.

10 Se estudió la influencia que el uso de una solución hidroalcohólica de granulación tiene sobre la estabilidad del fármaco. En un lote, se usó una solución 50:50 de agua/etanol (10% con respecto a los sólidos) para granular en mojado los polímeros. Los gránulos resultantes fueron secados a 60°C hasta un LOD (pérdida al secar) de menos del 3,1% antes de un procesamiento ulterior. Hubo presente una concentración menor de degradadores en la composición HME cuando se usó la solución hidroalcohólica de granulación en comparación con el uso de agua únicamente como solución de granulación. La proporción entre agua y disolvente miscible con el agua en la solución de granulación puede oscilar entre 5:95 y 95:5.

Fluido de granulación	Impurezas desconocidas totales (%)	6B-hidroxitestosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
Agua	0,50 - 1,00	0,10 - 0,50	0,10 - 0,50	0,00 - 0,50
Etanol acuoso	0,00 - 0,75	0,00 - 0,20	0,00 - 0,20	0,00 - 0,50

15 Pueden crearse formulaciones que proporcionen una liberación prolongada del fármaco. Se prepararon dos formulaciones usando cargas mayores de carbopol en las que el grosor de la película diana era de 1,50 mm. Estas formulaciones fueron preparadas mediante la técnica de granulación hidroalcohólica en mojado en la que la vitamina E y el succinato de vitamina E fueron emulsionados con el poloxámero. Las FIGURAS 4a y 4b presentan los perfiles de disolución *in vitro*. Las formulaciones diferían en la cantidad de polímero CARBOPOL presente: 12,5% (FIG. 4a);
20 15% (FIG. 4b). Puede concluirse que aumentar el grosor de la dosis (aumentar el grosor de la composición o la capa que contiene el fármaco) y aumentar el contenido de carbopol en la formulación retarda la velocidad de disolución *in vitro*. El grosor de la capa reservorio puede oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mm, o, si no, ser fabricado en cualquier tamaño adaptado para un fin particular.

25 La eficacia de un componente ácido como neutralizante de la matriz termoplástica alcalina puede variar. En consecuencia, su rendimiento en la estabilización de un fármaco lábil alcalino debería ser evaluado preparando composiciones extrudidas en estado fundido en caliente, usando un procedimiento descrito en la presente memoria, que contengan cantidades variables del componente ácido, y cantidades similares de todos los demás componentes. Las composiciones HME son analizadas entonces, por ejemplo mediante HPLC, para determinar las diferencias en sus perfiles de pureza. La composición HME que contenga la menor cantidad comparativa de impurezas es la mejor composición. De manera similar, diversas composiciones HME que contengan la misma cantidad de diferentes componentes ácidos pueden ser preparadas y analizadas según se describe en la presente memoria. El componente ácido que dé como resultado una composición HME que tenga la menor cantidad de impurezas es el mejor componente ácido. Por ejemplo, los polímeros de POLYOX (PEO) contienen sales residuales de calcio provenientes del catalizador durante la síntesis. Se llevó a cabo una serie de experimentos usando ácido clorhídrico y ácido fosfórico para neutralizar estos materiales alcalinos. El componente ácido fue añadido en forma líquida a la masa de granulación o al medio líquido de granulación. Se preparó una formulación según se describe en la presente memoria, pero fue granulada en mojado ya fuera con 50 mM de ácido clorhídrico o con 100 mM de ácido fosfórico. Fueron sometidas a muestreo veinte dosis de cada lote al comienzo, a la mitad y al final de la tanda de extrusión. Se analizaron por duplicado volúmenes compuestos de 10 dosis en busca de impurezas. En las muestras neutralizadas con ácido clorhídrico no se identificaron impurezas importantes. En la muestra con ácido fosfórico se encontraron pequeñas cantidades de 6B-hidroxitestosterona. Se determinó que el HCl proporcionaba mejor estabilización de la testosterona que el H₃PO₄, aunque ambos resultaron aceptables según los criterios de evaluación.

45 El total del componente ácido está presente en una cantidad suficiente para neutralizar las especies alcalinas presentes en la matriz. En otras palabras, el componente ácido es añadido en una cantidad suficiente para lograr un pH dentro del intervalo deseado (por ejemplo, 7 o menos o menor que el pH que dé como resultado la degradación de la especie lábil alcalina). En una realización, la concentración molar total del componente ácido (o del total de grupos ácidos) es igual a la concentración molar del total de grupos alcalinos presentes en la composición excipiente o la supera. Un componente ácido puede tener 1, 2 o más moles de grupos ácidos por mol de componente ácido.

50 Opcionalmente, no se requiere ninguna granulación en mojado. En esta realización, todos los materiales que han de ser añadidos a una formulación son mezclados y luego extrudidos en estado fundido en caliente. Sin embargo, este procedimiento solo es adecuado cuando se usan componentes ácidos hidrosolubles, ya que los componentes ácidos no hidrosolubles, tal como el CARBOPOL®, no estabilizan la película tan bien en este tipo de procedimiento. Esto se debe a que el CARBOPOL® requiere agua para la hidratación para que ejerza su propiedad ácida. Una forma de

superar esta desventaja es mojar el componente ácido no hidrosoluble antes de la granulación con el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo y extender el tiempo de granulación suficientemente para permitir la interacción del componente ácido no hidrosoluble con el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo para formar una mezcla de excipientes neutra o moderadamente ácida.

5 Según se usa en la presente memoria, la expresión “componente ácido” o “agente acidificante” significa uno o más polímeros ácidos (por ejemplo, Carbopol®, poliacrilato, ácido poliacrílico), uno o más ácidos inorgánicos (por ejemplo, un ácido mineral, (ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico), uno o más ácidos orgánicos (ácido carboxílico no polimérico, tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido turmérico, ácido succínico, aminoácido, ácido alfa-hidroxiácido, ácido ascórbico o adípico), o una combinación de los mismos. Un componente ácido también incluye la forma o tampón de sal de un ácido, teniendo la sal un pH de solución de menos de 7 o menos de 6 cuando está disuelta en agua. Los componentes ácidos anteriormente enumerados son meramente ilustrativos y no limitantes. Cualquier componente ácido que tuviera un pH de menos de 7 o menos de 6 sería adecuado para ser usado en la presente invención. Realizaciones específicas incluyen aquellas en las que el componente ácido se selecciona del grupo constituido por: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico y una combinación de los mismos.

Un componente ácido puede ser una combinación de un polímero ácido y un ácido orgánico, un polímero ácido y un ácido inorgánico, o un ácido inorgánico y un ácido orgánico. Un componente ácido también puede ser una combinación de dos o más polímeros ácidos, dos o más ácidos inorgánicos o dos o más ácidos orgánicos.

20 Algunos lotes incorporaron ácido cítrico como acidificante secundario sin un antioxidante. La mezcla fue granulada en mojado con agua al 5% y extrudida usando el extrusor Randcastle a 135°C. *No se detectaron degradadores en las muestras, aunque se eluyó un pico (probablemente ácido cítrico) entre las impurezas principales.

Nº de lote/Temp. (°C)	Impurezas desconocidas totales (%)*	6B-hidroxitestosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
Nº 56 135°C	2,90	ND	ND	ND
Nº 61 135°C	0,95	0,1	ND	ND

25 Las formulaciones de dosificación sólida de la invención pueden adoptar cualquier forma conocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. La forma farmacéutica puede ser una esfera, un comprimido, una barra, una placa, un paraboloide de revolución, un elipsoide de revolución u otra conocida a las personas con un dominio normal de la técnica. La forma farmacéutica sólida también puede incluir marcas en la superficie, cortes, surcos, letras y/o números con fines de decoración, identificación y/o otros fines.

30 La matriz y/o los excipientes funcionales adicionales pueden estar formulados para proporcionar un perfil predeterminado de liberación aproximada en condiciones predeterminadas. El fármaco puede ser liberado según un perfil de liberación del fármaco inmediata, rápida, sostenida, controlada, lenta o prolongada y, opcionalmente, retardada o dirigida a una diana.

35 La composición farmacéutica puede administrar uno o más agentes activos en forma de liberación prolongada, y los mecanismos empleados para tal administración pueden incluir una liberación del agente activo que sea dependiente del pH o independiente del pH; controlada por difusión o disolución; controlada por erosión; pseudo orden cero (se aproxima a la liberación de orden cero), orden cero, pseudo orden uno (se aproxima la liberación de orden uno) o primer orden; o liberación lenta, retardada, temporizada o sostenida o una liberación controlada de otro modo. El perfil de liberación para el agente activo también puede ser sigmoidal en forma, en la que el perfil de liberación comprende una velocidad de liberación lenta inicial, seguida por una velocidad de liberación media más rápida y una velocidad de liberación final lenta del agente activo.

40 Según se usa en la presente memoria, la expresión perfil de “liberación prolongada” adopta la definición ampliamente reconocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. Una forma farmacéutica de liberación prolongada liberará el fármaco a una velocidad sustancialmente constante durante un periodo de tiempo prolongado o se liberará incrementalmente una cantidad sustancialmente constante durante un periodo de tiempo prolongado. Un comprimido de liberación prolongada generalmente efectúa al menos una doble reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado en una forma farmacéutica convencional (por ejemplo, una solución o formas farmacéuticas sólidas convencionales de liberación rápida).

45 Por “liberación controlada” se quiere decir una liberación de un agente activo a un entorno durante un periodo de aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Por “liberación sostenida” se quiere decir una liberación prolongada de un agente activo para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o en un tejido diana de un sujeto al que se administra el dispositivo. La expresión “liberación controlada”, en lo referente a la liberación del fármaco, incluye las expresiones “liberación extendida”, “liberación prolongada”, “liberación sostenida” o “liberación lenta” según se usan estas expresiones en las ciencias farmacéuticas. Una liberación controlada puede comenzar pocos minutos después de la administración o después de que expire un periodo de retardo (acción diferida) después de la administración.

Una forma farmacéutica de liberación lenta es aquella que proporciona una velocidad lenta de liberación del fármaco, de modo que el fármaco sea liberado de forma lenta y aproximadamente continua a lo largo de un periodo de 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, un día, 2 o más días, una semana o 2 o más semanas, por ejemplo.

5 Una forma farmacéutica de liberación temporizada es aquella que empieza a liberar el fármaco después de un periodo de tiempo predeterminado medido desde el momento de exposición inicial al entorno de uso.

Una forma farmacéutica de liberación seleccionada se refiere generalmente a una forma farmacéutica que está diseñada para administrar un fármaco a una porción particular de la dermis o la mucosa de un sujeto.

10 Con "liberación retardada" se quiere decir que la liberación inicial del fármaco ocurre después de que expire un periodo aproximado de retardo (retraso). Por ejemplo, si la liberación del fármaco de una composición de liberación prolongada se retrasa dos horas, entonces la liberación del fármaco comienza aproximadamente dos horas después de la administración de la composición, o forma farmacéutica, a un sujeto. En general, una liberación retardada es lo opuesto a una liberación inmediata, en la que la liberación del fármaco comienza después de no más de unos minutos tras la administración. En consecuencia, el perfil de liberación del fármaco de una composición particular puede ser una liberación prolongada retardada. Un perfil de liberación "prolongado retardado" es aquel en el que la liberación prolongada del fármaco comienza después de que expire un periodo inicial de demora.

15 Un perfil de liberación de pseudo primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden caracteriza al perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera un porcentaje constante de una carga inicial de fármaco por unidad de tiempo.

20 Un perfil de liberación de pseudo orden cero es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de orden cero caracteriza al perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo.

25 La FIG. 2 representa un alzado frontal conceptual en sección transversal de una composición bicapa ejemplar (3) (un laminado) extrudida en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio (2) de fármaco y una capa (4) de soporte. El reservorio de fármaco es una capa bioadhesiva que comprende un fármaco lábil alcalino, un componente ácido, y un polímero termoplástico alcalino bioadhesivo. La capa de soporte es no bioadhesiva y generalmente más hidrófoba que la capa reservorio.

30 La composición hidrófoba de la capa de soporte generalmente comprende una matriz termoplástica no bioadhesiva hidrófoba. Materiales adecuados que se pueden usar en la preparación de la matriz de la capa de soporte incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, EUDRAGIT, etilcelulosa, polietileno, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, cera, alcohol polivinílico, acetato-ftalato de polivinilo, poliéster, goma laca, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. La capa de soporte puede ser extrudida según se describe en la presente memoria o puede ser una capa prefabricada que es laminada subsiguientemente formando la capa reservorio. Alternativamente, la capa de soporte puede ser moldeada sobre la capa que contiene el fármaco. En una realización, la capa de soporte es impermeable al medio acuoso y al fármaco. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa de soporte incluyen etilcelulosa, EUDRAGIT RS, cera, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. En otra realización, es semipermeable, lo que significa que es impermeable al fármaco y permeable al medio acuoso. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa de soporte incluyen PEO y etilcelulosa, PEO y EUDRAGIT RS, acetato de celulosa y sus derivados, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. En otra realización adicional, es permeable al medio acuoso y al fármaco. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa de soporte incluyen PEO y EUGRAGIT E, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos.

45 La capa de soporte es normalmente inerte, lo que significa que no contiene ningún agente terapéuticamente activo. Sin embargo, la capa de soporte puede incluir opcionalmente un agente terapéuticamente activo, y su agente activo puede ser el mismo de la capa reservorio, o diferente.

50 Se creó una capa ejemplar de soporte según los ejemplos que siguen. En una realización, la composición hidrófoba de la capa de soporte es extrudida por separado de la composición hidrófila de la capa reservorio. En otra realización, la composición hidrófoba de la capa de soporte es coextrudida con la composición hidrófila de la capa reservorio. En una realización, la capa de soporte y la capa reservorio son extrudidas y, poco después, laminadas conjuntamente con calor, disolvente o adhesivo durante la fabricación. En otra realización, la capa de soporte y la capa reservorio son extrudidas por separado y, subsiguientemente, laminadas conjuntamente con calor, disolvente o adhesivo durante la fabricación. En otra realización, una capa es extrudida sobre la otra capa que ha sido preformada; por ejemplo, mediante extrusión o moldeo.

55 La etapa de laminación catalizada por calor se lleva a cabo haciendo pasar la capa de soporte y la capa reservorio, en contacto mutuo, simultáneamente a través de una laminadora que aplica presión y, opcionalmente, calor a las

capas enfrentadas. Si las capas están suficientemente calientes antes de la laminación, no es preciso que vuelvan a ser calentadas cuando se colocan en la laminadora. Si las capas no están suficientemente calientes antes de la laminación para permitir una laminación adecuada, entonces son calentadas inmediatamente antes de la laminación y/o durante la misma. La fuente de calor puede estar situada dentro de la laminadora o ser externa a la misma. generalmente, las capas se calentarán hasta aproximadamente 100-170°C o al menos aproximadamente 60°C antes de la laminación y/o durante la misma. La temperatura para la laminación estará por debajo de la temperatura a la que se degrada la capa.

También puede lograrse la laminación sin calor aplicando una fina neblina de agua o de otro disolvente u otro plastificante adecuados a una o a ambas de las dos capas enfrentadas inmediatamente antes de combinarlas bajo presión. Este procedimiento de laminación con disolvente es adecuado cuando la capa reservorio y la capa de soporte comprenden cada una un material adhesivo activado por disolvente o activado por plastificante, tal como PEO.

La laminadora puede ser un conjunto de rodillos opuestos movidos por uno o dos motores. La laminadora aplicará presión a ambas capas durante la etapa de laminación. Generalmente, la presión de contacto será de al menos 70 newtons por centímetro lineal o en el intervalo de aproximadamente 70 - 1050 newtons por centímetro lineal. Los rodillos de la laminadora serán lo suficientemente rígidos para soportar las fuerzas ejercidas. Los rodillos pueden ser huecos y estar divididos internamente para permitir el uso de un fluido de transferencia térmica. Los rodillos pueden estar comprendidos por múltiples metales y/o aleaciones que proporcionen una dureza adecuada y puedan contener revestimientos adecuados para proporcionar una liberación adecuada del polímero calentado. Revestimientos adecuados para los rodillos incluyen, por ejemplo, Teflon®, nitruro de titanio, cromo y otro material u otros materiales usados en la industria de los polímeros para el revestimiento de laminadoras térmicas.

Cuando la capa reservorio es laminada con adhesivo a la capa de soporte, el adhesivo es un material que en el campo de los polímeros se sabe que es adecuado para adherir dos capas entre sí. El adhesivo específico variará según la composición química, las propiedades químicas y las propiedades físicas de la capa reservorio y la capa de soporte. Un adhesivo ejemplar no limitante comprende KLUCEL y EUDRAGIT E100. Por ejemplo, una capa reservorio bioadhesiva que comprenda una matriz HME hidrófila puede ser adherida a una capa de soporte no bioadhesiva que comprenda una matriz HME hidrófoba aplicando un material adhesivo en la superficie de contacto entre las dos capas y prensando a la vez las dos capas subsiguientemente. Puede aplicarse peso o presión a las capas, seguido opcionalmente por el secado para eliminar el disolvente, si está presente, del adhesivo.

Dado que la capa de soporte puede tener un contacto íntimo con la capa reservorio, su pH podría tener un impacto en la estabilidad del fármaco de la capa reservorio. Se realizaron estudios para investigar el pH (cuando estaba puesta en una solución) de la capa de soporte para eliminar el potencial de degradación del fármaco en la superficie de contacto entre la capa de soporte y la capa reservorio en una composición de laminado. Tal degradación podría ocurrir durante una laminación catalizada por calor o durante el almacenamiento del laminado. Se determinó que el pH de la capa de soporte (hecha según uno de los ejemplos posteriores) era de 9,0 tras dispersar 2 gramos en 100mL de agua purificada. El pH de la suspensión fue determinado después de añadir partes alícuotas de ácido cítrico monohidratado. La adición de 10 mg de ácido cítrico redujo el pH de la suspensión a 4,6, y la adición de 50 mg redujo el pH de la suspensión a 3,4. Se preparó una formulación de película de soporte que contenía un 1,0% de ácido cítrico. El ácido cítrico monohidratado fue disuelto en agua (5% con respecto a los sólidos) y granulado en mojado con los polímeros de PolyOx. Los materiales restantes fueron mezclados con mucha cizalladura seguido por granulación con sebaco dibutílico. Los resultados indican una menor degradación del fármaco en la capa reservorio cuando la capa de soporte incluía un componente ácido en una cantidad suficiente para hacer el pH de solución de la película de soporte inferior a aproximadamente 7 o menor al pH al que se degrada el fármaco lábil alcalino.

La proporción entre el grosor de la capa reservorio y el grosor de la capa de soporte puede variar según se necesite, dependiendo del rendimiento deseado para el laminado. En una realización, la proporción oscila entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 5:1 o aproximadamente 1:1 a 4:1.

Cuando la capa de soporte y la capa reservorio son laminadas conjuntamente mediante laminación catalizada por calor, tendrán, preferentemente, al menos un polímero en común. Por ejemplo, si la capa reservorio contiene PEO, entonces la capa de soporte podría contener PEO.

Generalmente, la capa reservorio y la capa de soporte poseen índices de flujo en estado fundido que no son demasiado disimilares si las capas han de ser laminadas mediante laminación catalizada por calor en ausencia de un adhesivo entre las capas. Esto quiere decir que sus índices de flujo en estado fundido se encontrarán dentro de intervalos individuales predefinidos y que esos intervalos se solapan en al menos cierto grado predefinido. Por ejemplo, el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio puede estar dentro de no más del 75% o dentro de no más del 50% del índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte. Según se usa en la presente memoria, se entiende que la expresión índice de flujo en estado fundido significa la cantidad, en gramos, de una resina que puede ser obligada a atravesar un plastómetro o un reómetro (según se define en ASTM D1238) en diez minutos a una temperatura y una fuerza dadas.

La FIG. 3 representa un alzado frontal conceptual en sección transversal de una composición tricapa ejemplar (5) extrudida en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio (2) de fármaco, una capa (4) de soporte y una capa forro (6) de liberación. El reservorio de fármaco es una capa bioadhesiva que comprende un fármaco lábil alcalino, un componente ácido y un polímero termoplástico alcalino bioadhesivo. La capa de soporte es no bioadhesiva y generalmente más hidrófoba que la capa reservorio.

La capa forro de liberación se adhiere temporalmente a la capa bioadhesiva durante el almacenamiento de la composición HME, y es eliminable a mano antes de la administración de la composición HME a un sujeto. La capa de liberación puede o no ser coextrudida con las otras dos capas.

Cualquier capa de liberación que pueda adherirse temporalmente a la capa reservorio será adecuada para su uso según la invención. capas ejemplares adecuadas no limitantes de liberación obtenibles de fuentes comerciales incluyen DOW SARANEX™, DOW BLF, 3M CoTran y SCOTCHPAK, Delstar Stratex y Delnet.

La capa de liberación se fija al lado de la capa reservorio que está frente a la capa de soporte, de modo que la capa de liberación y la capa de soporte estén mutuamente enfrentadas. En otras palabras, la capa reservorio está entre la capa de liberación y la capa de soporte. El área de la superficie de contacto de la capa de liberación puede ser del mismo tamaño o mayor que la de la correspondiente superficie de contacto de la capa reservorio.

La matriz de la invención también puede contener diversos excipientes funcionales, tales como: polímeros hidrófilos, antioxidantes, superdesintegrantes, tensioactivos —incluyendo moléculas anfífilas—, humectantes, estabilizantes, retardantes, lubricantes térmicos, colorantes, solubilizantes, quelantes, excipientes funcionales similares o combinaciones de los mismos, y plastificantes, incluyendo ésteres de citratos, polietilenglicoles, PG, triacetina, ftalato dietílico, aceite de ricino y otros conocidos a las personas con un dominio normal de la técnica. El material extrudido también puede incluir un acidificante, un adsorbente, un alcalinizante, un agente tampón, un colorante, un aromatizante, un edulcorante, un diluyente, un opacante, un agente formador de complejos, una fragancia, o conservante o una combinación de los mismos.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “adsorbente” signifique un agente capaz de retener otras moléculas en su superficie por medios físicos o químicos (quimiosorción). Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, carbón vegetal en polvo y activado y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica.

Se usa un agente tampón para resistir el cambio en el pH tras la disolución o la adición de un ácido o un álcali. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato monobásico de sodio y citrato de sodio anhidro y dihidratado, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de bases inorgánicas u orgánicas y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión “agente alcalinizante” signifique un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad de un producto. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, solución de amonio, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “colorante” signifique un compuesto usado para impartir color a preparaciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos). Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, Rojo nº 3 para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), Rojo nº 20 FD&C, Amarillo nº 6 FD&C, Azul nº 2 FD&C, Verde nº 5 D&C, Anaranjado nº 5 D&C, Rojo nº 8 D&C, caramelo, y óxido férrico, rojo, otras tinciones FD&C y colorantes naturales tales como el extracto de piel de uva, el polvo rojo de remolacha, beta caroteno, achiote, carmín, cúrcuma, pimentón dulce y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica. La cantidad de colorante usada variará según se desee.

Quelantes ejemplares incluyen EDTA, ácidos policarboxílicos, poliaminas, derivados de los mismos y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Polímeros hidrófilos ejemplares que pueden ser un vehículo polimérico primario o secundario que pueda ser incluido en la composición incluyen alcohol polivinílico (PVA), polietilén-polipropilenglicol (por ejemplo, POLOXÁMERO™), carbómero, policarbofil o quitosán. Los “polímeros hidrófilos” de la presente invención incluyen una o más de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil celulosa, metilcelulosa, gomas naturales tales como goma guar, goma arábica, goma tragacanto o goma xantana, y povidona. Los “polímeros hidrófilos” también incluyen óxido de polietileno, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil metil celulosa, hidroximetil celulosa, carboxipolimetileno, polietilenglicol, ácido algínico, gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidonas, poli(acrilamidas), polimetacrilamidas, polifosfacinas, polioxazolidinas, ácidos (poli)hidroxialquilcarboxílicos, alginatos de carragenato, carbómero, alginato amónico, alginato sódico o mezclas de los mismos.

Polímeros hidrófobos ejemplares incluyen alquilcelulosas, etil celulosa, Eudragit RS, ceras, poliésteres, combinaciones de los mismos, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Lubricantes térmicos incluyen monoestearato de glicerilo, succinato de vitamina E, monooleato de glicerol, combinaciones de los mismos, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Solubilizantes incluyen ciclodextrinas, povidona, combinaciones de las mismas, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

- 5 Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “antioxidante” signifique un agente que inhibe la oxidación y que, así, es usado para prevenir el deterioro de preparaciones por oxidación debido a la presencia de radicales de oxígeno libres o de metales libres en la composición. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ascorbato sódico, sulfoxilato formaldehído de sodio y metabisulfito sódico y otros
10 conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica. Otros antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, vitamina C, BHT, BHA, bisulfito sódico, vitamina E y sus derivados, galato propílico o un derivado de sulfito.

- Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “desintegrante” signifique un compuesto usado en formas farmacéuticas sólidas para promover la disgregación de una masa (capa) sólida en partículas menores que son dispersas o disueltas más fácilmente. Desintegrantes ejemplares incluyen, a título de ejemplo y sin limitación,
15 almidones tales como almidón de maíz, fécula de patata, almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilina de potasio (por ejemplo, Amberlite™), alginatos, glicolato sódico de almidón, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica. Un superdesintegrante es un
20 desintegrante de acción rápida. Superdesintegrantes ejemplares incluyen crospovidona y HPC de sustitución baja.

- Los tensioactivos adecuados incluyen Polisorbato 80, monooleato de sorbitano, sulfato laurílico de sodio u otros. Pueden emplearse como tensioactivos jabones y detergentes sintéticos. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos —por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amónico, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina—;
25 detergentes aniónicos —por ejemplo, sulfonatos alquílicos, arílicos y de olefinas, sulfatos alquílicos, de olefinas, éteres y monoglicéridos, y sulfosuccinatos—; detergentes no iónicos —por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de bloques de (poli)oxietileno-(poli)oxipropileno—; y detergentes anfotéricos —por ejemplo, alquil β-aminopropionatos y sales cuaternarias de 2-alquilimidazolina amónica—; y mezclas de los mismos.

- 30 Un humectante es un agente que disminuye la tensión superficial de un líquido. Los humectantes incluirían alcoholes, glicerina, proteínas, péptidos, disolventes miscibles con el agua tales como glicoles, polímeros hidrófilos, Polisorbato 80, monooleato de sorbitano, sulfato laurílico de sodio, sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, haluros de dimetil dialquil amónico, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos —por ejemplo, sulfonatos alquílicos, arílicos y de olefinas, sulfatos alquílicos, de
35 olefinas, éteres y monoglicéridos, y sulfosuccinatos—; detergentes no iónicos —por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de bloques de (poli)oxietileno-(poli)oxipropileno—; y detergentes anfotéricos —por ejemplo, alquil β-aminopropionatos y sales cuaternarias de 2-alquilimidazolina amónica—; y mezclas de los mismos.

- 40 Los retardantes son agentes que son polímeros insolubles o ligeramente solubles con una Tg por encima de 45°C, más preferiblemente por encima de 50°C antes de ser plastificados por otros agentes de la formulación, que incluyen otros polímeros y otros excipientes necesarios para el procesamiento. Los excipientes incluyen ceras, acrílicos, celulósicos, lípidos, proteínas, glicoles y similares.

- Puede usarse un desecante para contribuir a almacenar una formulación según la invención. Desecantes adecuados incluyen sulfato sódico, sulfato cálcico, sulfato de magnesio, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, arcilla, vermiculita,
45 papel, alúmina activada, zeolita, cloruro cálcico, un tamiz molecular o productos químicos anhidros. En algunos casos se necesita un desecante si los materiales de la matriz o el fármaco son higroscópicos, dado que la humedad puede afectar a la estabilidad de la composición HME y/o al fármaco que hay en la misma.

- Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “opacante” signifique un compuesto usado para hacer opaca una composición. Puede ser usado solo o en combinación con un colorante. Tales componentes
50 incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, dióxido de titanio y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica.

- Algunos de los materiales enumerados en la presente memoria pueden ser demasiado quebradizos o pueden tener valores de Tg que son generalmente demasiado elevados, lo que los hace demasiado difíciles de extrudir. La temperatura de transición vítrea se reduce tras la adición de un plastificante. Según se usa en la presente memoria,
55 se entiende que la temperatura de transición vítrea significa la temperatura a la que un material sólido se ablanda o se funde (o la temperatura de transición vítrea (Tg) es la temperatura a la que un polímero cambia durante el ciclo térmico, pasando de una sustancia quebradiza (vidrio) a una masa cauchotosa). Tales materiales pueden combinarse con uno o más plastificantes para hacerlos termoformables. Los plastificantes, tales como PEG de bajo

peso molecular, amplían generalmente el peso molecular medio de un polímero en el que están incluidos, disminuyendo con ello su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Generalmente, los plastificantes también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas particularmente ventajosas a la película de la invención.

5 Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a título de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tengan hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, (poli)propilenglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butlenglicol, 2,3- butlenglicol, 10 estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de polietilenglicol, monopropilenglicol éter monoisopropílico, éter monoetilico de propilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato etílico, lactato butílico, glicolato etílico, sebacato dibutílico, citrato acetiltributílico, citrato trietilico, citrato acetiltriético, citrato tributílico y glicolato de alilo. Todos los plastificantes de ese tipo están comercialmente disponibles en fuentes tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se 15 contempla y está dentro del alcance de la invención, que pueda usarse en la presente formulación una combinación de plastificantes. Los plastificantes a base de PEG están disponibles comercialmente o pueden ser fabricados mediante diversos procedimientos, según se da a conocer en Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, Nueva York), cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

20 Los conservantes incluyen compuestos usados para impedir el desarrollo de microorganismos. Conservantes adecuados incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercurio y tiomersal y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “aromatizante” signifique un compuesto usado 25 para impartir un sabor y, a menudo, un olor agradables a una preparación farmacéutica. Aromatizantes o saborizantes ejemplares incluyen aceites aromatizantes sintéticos y aromatizantes saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etcétera, y combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, esencia de gaulteria, esencias de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de 30 almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etcétera. Aromatizantes que se ha hallado que son particularmente útiles incluyen los aromatizantes comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y goma de mascar y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los 35 aromas estarán presentes en cualquier cantidad deseada por las personas con un dominio normal de la técnica. Sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza, y los sabores cítricos tales como la naranja.

Debería entenderse que los compuestos usados en la técnica de formulación farmacéutica generalmente sirven 40 diversos propósitos o funciones. Así, si un compuesto nombrado en la presente memoria es mencionado solo una vez o es usado para definir más de un término en la presente memoria, no debería interpretarse que su propósito o función esté limitado únicamente a ese o esos propósitos o funciones.

La composición HME obtenida según la invención incluirá al menos un agente activo cuando esté incluida en una 45 forma farmacéutica. Generalmente, se incluye una cantidad efectiva del agente activo. Por la expresión “cantidad efectiva” se entiende que, con respecto, por ejemplo, a productos farmacéuticos, se contempla una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad o la cantidad de fármaco que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando sea administrada a un paciente.

El agente activo puede estar presente en su forma de ácido libre, de base libre o de sal farmacéuticamente 50 aceptable. Según se usa en la presente memoria, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos divulgados, estando modificado el agente activo creando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales ácidas minerales u orgánicas del fármaco. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales; por ejemplo, de 55 ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pomaico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos a las personas con un dominio normal de las ciencias farmacéuticas. Las listas de sales adecuadas se encuentran en textos tales como Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990); 60 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19ª ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); Handbook of

Pharmaceutical Excipients, 3ª ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics 12ª ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, Londres, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention); y Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (Louis S. Goodman y Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992), cuyas divulgaciones son incorporadas a la presente memoria por referencia.

La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que sean, dentro del alcance de la opinión médica sólida, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable beneficio/riesgo.

El fármaco lábil alcalino puede estar incluido en la composición HME en forma cristalina o amorfa. Puede ser una sal, una base libre o un ácido libre. Puede ser no iónico, polar, apolar, catiónico o aniónico. Puede estar presente en forma hidra o anhidra. El agente activo puede estar presente en su forma diaestereomérica, isomérica, enantioméricamente pura, racémica, hidrato, quelato, derivado, análogo u otra forma común.

Los agentes activos incluyen compuestos (compuestos terapéuticos) para uso farmacéutico, tal como el uso humano o veterinario.

Según se usan en la presente memoria, las expresiones "compuesto terapéutico", "agente terapéutico", "agente activo" y "fármaco" son usadas de forma intercambiable, a no ser que se especifique algo distinto. El procedimiento de la invención puede ser usado para preparar composiciones y formas farmacéuticas que comprenden esencialmente uno cualquiera o más agentes activos. Los agentes activos incluyen sustancias fisiológicas o sustancias farmacológicamente activas que producen un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales y seres humanos.

Un aspecto específico de la invención incluye uno o más agentes activos lábiles alcalinos. Un agente activo lábil alcalino es aquel que se degrada con condiciones alcalinas durante el procesamiento y/o el almacenamiento. Se define alcalino como un pH superior a 7. Por ejemplo, cuando un material sometido a ensayo es disuelto o dispersado en agua, el líquido (agua) tendrá un pH superior a 7. Un polímero alcalino es un polímero que forma una solución que tiene un pH mayor que 7 cuando el polímero es puesto, disuelto y/o dispersado en agua. Agentes activos lábiles alcalinos ejemplares incluyen uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo constituido por un éster, una amida, urea, acetal, cetel, carbamato, carbonato, lactona, lactama, haluro, nitrato, fosfato, sulfato, sulfonato, fosfonato, imidato, imina, sulfuro, grupo funcional reactivo a los hidróxidos (inestable ante los hidróxidos) y grupo funcional reactivo a las aminas (inestable ante las aminas). Por grupo funcional "reactivo a los hidróxidos" o "inestable ante los hidróxidos" se quiere decir un grupo funcional que reacciona con un resto hidróxido cuando es puesto en un medio alcalino. Por grupo funcional "reactivo a las aminas" o "inestable ante las aminas" se quiere decir un grupo funcional que reacciona con un resto de amina cuando es puesto en un medio alcalino.

Fármacos lábiles alcalinos particulares incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, testosterona, oxibutinina, morfina, fentanilo, aspirina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, naltrexona, benzocaína, penicilina G, noradrenalina, isoprenalina, tiamina y atracurio.

Aunque la invención es particularmente apta para fármacos lábiles alcalinos, también pueden emplearse fármacos que son estables en condiciones alcalinas en el procedimiento y la composición HME de la invención. Los agentes activos incluyen compuestos (compuestos terapéuticos) para el uso farmacéutico, tal como un uso humano o veterinario. El agente activo puede estar presente en su forma neutra, iónica, sal, básica, ácida, natural, sintética, diaestereomérica, isomérica, enantioméricamente pura, racémica, hidrato, quelato, derivado, análogo u otra forma común.

Compuestos terapéuticos adicionales que pueden ser formulados en la presente composición también incluyen una sustancia antibacteriana, antihistamina (inhibidor del receptor de histamina), un descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparasitario, agente antiviral, anestésico local, agente antifúngico, agente amebicida, agente tricomocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivo, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, relajante muscular, agente depresivo, agente hipnótico, agente sedante, psicotónico, tranquilizante, agente antipákinson, contrayente muscular, agente antimicrobiano, agente antipalúdico, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente diurético, agente hipoglucémico, agente oftálmico, agente anti-hipercolesterolemia, agente anti-hipocolesterolemia, electrolito, agente diagnóstico, fármaco cardiovascular, vitamina, nutriente, agente nutritivo, agente hematológico, agente endocrino, agente metabólico, agente renal, agente genitourinario, agente respiratorio, agente del sistema nervioso central, agente gastrointestinal, agente antiinfectivo, agente biológico, agente inmunológico, agente dermatológico, agente oftálmico, y otros tipos de compuestos terapéuticos conocidos para las personas con un dominio normal de las ciencias farmacéuticas, y combinaciones de los mismos.

Nutrientes y agentes nutritivos ejemplares incluyen minerales, elementos traza, aminoácidos, agentes lipotrópicos, enzimas y agentes quelantes. Agentes hematológicos ejemplares incluyen agentes hematopoyéticos, agentes

antiplaquetarios, anticoagulantes, derivados de la cumarina y la indandiona, coagulantes, agentes trombolíticos, agentes antidepranocitemia, agentes hemorreológicos, agentes antihemofílicos, hemostáticos, expansores del plasma y hemina. Agentes endocrinos y metabólicos ejemplares incluyen hormonas sexuales, agentes activos uterinos, bisfosfonatos, agentes antidiabéticos, agentes elevadores de la glucosa, esteroides adrenocorticales, hormona paratiroidea, fármacos tiroideos, hormonas del crecimiento, hormonas de la pituitaria posterior, acetato de octreotida, imiglucerasa, calcitonina de salmón, fenilbutirato sódico, betaína anhidra, bitartrato de cisteamina, benzoato sódico y fenilacetato sódico, mesilato de bromocriptina, cabergolina, agentes para la gota y antidotos. Agentes cardiovasculares ejemplares incluyen agentes nootrópicos, agentes antiarrítmicos, agentes bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, antiadrenérgicos/simpatolíticos, antagonistas sistémicos de la renina-angiotensina, combinaciones antihipertensivas, agentes para el feocromocitoma, agentes para emergencias hipertensivas, agentes antihiperlipidémicos, productos de combinación antihiperlipidémicos, vasopresores usados en conmociones, resinas eliminadoras del potasio, edetato disódico, soluciones cardioplégicas, agentes para el conducto arterioso permeable y agentes esclerosantes. Agentes renales y genitourinarios ejemplares incluyen agentes de la cistitis intersticial, fosfato sódico de celulosa, agentes antiimpotencia, ácido acetohidroxámico (aha), irrigantes genitourinarios, agentes de agotamiento de la cistina, alcalinizantes urinarios, acidificantes urinarios, anticolinérgicos, colinérgicos urinarios, aglutinantes poliméricos de fosfato, preparaciones vaginales y diuréticos. Agentes respiratorios ejemplares incluyen broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrieno, descongestivos nasales, enzimas respiratorias, tensoactivos pulmonares, antihistamínicos, antitusivos no narcóticos y expectorantes. Agentes ejemplares del sistema nervioso central incluyen estimulantes del SNC, analgésicos agonistas narcóticos, analgésicos agonistas-antagonistas narcóticos, analgésicos centrales, paracetamol, salicilatos, analgésicos no narcóticos, agentes antiinflamatorios no esteroidales, agentes para la migraña, agentes antieméticos/antivértigo, agentes anti ansiedad, antidepresivos, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, sedantes e hipnóticos no barbitúricos, inductores del sueño sin receta, sedantes e hipnóticos barbitúricos, anestésicos generales, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antipárkinson, fosfato de adenosina, estimulantes musculares colinérgicos, disulfiram, disuasores contra el vicio de fumar, riluzol, derivados del ácido hialurónico y toxinas botulínicas. Agentes gastrointestinales ejemplares incluyen agentes de *H pylori*, antagonistas H2 de la histamina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, prostaglandinas, antiácidos, anticolinérgicos/antiespasmódicos gastrointestinales, mesalamina, olsalacina sódica, balsalazida disódica, sulfasalazina, celecoxib, infliximab, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, maleato de tegaserod, laxantes, antidiarreicos, antiflatulentos, inhibidores de la lipasa, estimulantes GI, enzimas digestivas, acidificantes gástricos, hidrocoleréticos, agentes solubilizantes de piedras de la vesícula biliar, productos para la boca y la garganta, desodorantes sistémicos y preparaciones anorrectales. Agentes antiinfecciosos ejemplares incluyen penicilinas, tales como amoxicilina, cefalosporinas y antibióticos afines, carbapenem, monobactamas, cloranfenicol, quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina y similares, espectinomocina, estreptograminas, vancomicina, oxalodionas, lincosamidas, aminoglucósidos orales y parenterales, colistimetato sódico, sulfato de polimixina B, bacitracina, metronidazol, sulfonamidas, nitrofuranos, metenaminas, antagonistas del folato, agentes antifúngicos, tales como fluconazol, voriconazol y similares, preparaciones antipalúdicas, agentes antituberculosis, amebicidas, agentes antivirales, agentes antirretrovirales, leprostáticos, antiprotozoarios, antelmínticos y agentes antiinfecciosos de los Centros Estadounidenses para el Control y la Prevención de Enfermedades. Agentes biológicos e inmunológicos ejemplares incluyen inmunoglobulinas, agentes anticuerpos monoclonales, antivenenos, agentes para la inmunización activa, extractos alérgicos, agentes inmunológicos y agentes antirreumáticos. Agentes antineoplásicos ejemplares incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimitóticos, epipodofilotoxinas, antibióticos, hormonas, enzimas, productos radiofarmacéuticos, complejo de coordinación del platino, antraquinona, ureas sustituidas, derivados de la metilhidrazina, derivados de la imidazoltetrazina, agentes citoprotectores, inhibidores de las topoisomerasas de ADN, modificadores de la respuesta biológica, retinoides, rexinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de las proteína-tirosina quinasas, porfímero sódico, mitotano (o, p³-ddd) y trióxido de arsénico. Agentes diagnósticos ejemplares incluyen ayudas diagnósticas *in vivo*, agentes biológicos diagnósticos *in vivo* y agentes radioopacos.

Sustancias antibacterianas representativas son antibióticos de beta-lactamas, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos de aminoglucósidos, tobramicina, nitrofurazona, ácido nalidíxico, penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, eritromicina, cefalosporinas y análogos y la combinación antimicrobiana de fludalanina/pentizidona. Otros agentes antibacterianos representativos del tipo del ácido piridonacarboxílico, poco hidrosoluble, incluyen benfloxacina, ácido nalidíxico, enoxacina, ofloxacina, amifloxacina, flumequina, tosfloxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico, miloxacina, ácido oxolínico, cinoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, binfloxacina, sarafloxacina, ibafloxacina, difloxacina y sales de los mismos.

Compuestos antiparasitarios representativos son ivermectina, befenio, hidroxinaftoato, praziquantel, nifurtimox, benznidazol, diclorofeno y dapsona. Compuestos antipalúdicos representativos son 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas y pirimetamina.

Compuestos antivirales representativos son inhibidores de la proteasa, inhibidores de la neuramidinasa, compuestos disponibles comercialmente, aciclovir e interferón.

- Fármacos antiinflamatorios representativos incluyen inhibidores específicos o selectivos del receptor COX-2, rofecoxib, celecoxib, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, piroxicam, suprofeno, tolmetina, zileutón, esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, fenilbutazona, triamcinolona, sulindac, indometacina, salicilamida, naproxeno, colchicina, fenoprofeno, diclofenaco, indoprofeno, dexametasona, alopurinol, oxifenbutazona, probenecid y salicilamida de sodio.
- 5 Fármacos analgésicos representativos son diflunisal, aspirina, ibuprofeno, compuestos de tipo profeno, morfina, codeína, levorfanol, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, hidrocodona, naloxona, levalorfan, etorfina, fentanilo, bremazocina, meperidina, naloifina, tramadol y paracetamol.
- 10 Antihistamínicos y descongestivos representativos son acrivastina, astemizol, norastemizol, bronfeniramina, cetirizina, clemastina, difenhidramina, ebastina, famotidina, fexofenadina, meclizina, nizatidina, perilamina, prometazina, ranitidina, terfenadina, clorfeniramina, cimetidina, tetrahidrozolina, tripolidina, loratadina, desloratadina, antazolina y pseudoefedrina.
- Fármacos antiasmáticos representativos son teofilina, efedrina, dipropionato de beclometasona y epinefrina.
- 15 Anticoagulantes representativos son heparina, bishidroxicumarina y warfarina.
- Psicotónicos representativos son isocobaxazida, nialamida, fenelzina, imipramina, tranicipromina y pargileno.
- Anticonvulsivos representativos son clonazepam, fenobarbital, mefobarbital, primidona, enitabas, difenilhidantoína, ethltion, feneturida, etosuximida, diazepam, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, lorazepam, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, ácido valproico, clorazepato, gabapentina, felbamato, tiagabina y zonisamida.
- 20 Antidepresivos representativos son amitriptilina, clordiazepóxido, perfenazina, protriptilina, imipramina, doxepina, venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, citalopram, escitalopram, bupropión, clomipramina, desipramina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, fenelzina, tranilcipromina, sertralina, trazodona, trimipramina y amoxapina.
- Antidiabéticos representativos son sulfonilureas, tales como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metaniilurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxépida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida y tolclclamida; tiazolidinedionas (gliptazonas), tales como rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona; biguanidinas, tales como metformina; y otros agentes antidiabéticos, tales como nateglinida, repaglinida, insulina, somatostatina y sus análogos, clorpropamida, insulina isofánica, suspensión de insulina protamina de cinc, insulina globina de cinc y suspensión de insulina de cinc de administración prolongada.
- 25 Antineoplásicos representativos son clorambucilo, ciclofosfamida, trietilenmelamina, tiotepa, hexametil-melamina, busulfán, carmustina, lomustina, dacarbazina, arabinósido de citosina, mercaptopurina, azatiplina, vincristina, vinblastina, taxol, etopósido, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; cisplatino; hidroxiiurea, procarbazona, aminoglutetimida, tamoxifeno, adriamicina, fluorouracilo, metotrexato, mecloretamina, mostaza de uracilo, 5-fluorouracilo, 6-6-tioguanina y procarbazona, asparaginasa.
- 30 Antineoplásicos representativos son clorambucilo, ciclofosfamida, trietilenmelamina, tiotepa, hexametil-melamina, busulfán, carmustina, lomustina, dacarbazina, arabinósido de citosina, mercaptopurina, azatiplina, vincristina, vinblastina, taxol, etopósido, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; cisplatino; hidroxiiurea, procarbazona, aminoglutetimida, tamoxifeno, adriamicina, fluorouracilo, metotrexato, mecloretamina, mostaza de uracilo, 5-fluorouracilo, 6-6-tioguanina y procarbazona, asparaginasa.
- 35 Fármacos esteroideos representativos son prednisona, prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona; esteroides androgénicos tales como metiltesterona, testosterona y fluoxmesterona; esteroides estrogénicos tales como 17 β -estradiol, α -estradiol, estriol, α -estradiol 3 benzoato y éter 17-etinilestradiol-3-metilico; esteroides progestágenos tales como progesterona, 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17-oc-pregn-5(10)-eno-20-in-3-ona, 17 α -etiinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona, y 9 β ,10 α -pregna-4,6-dieno-3,20-diona.
- 40 Fármacos representativos antagonistas-agonistas de estrógenos son citrato de clomifeno y clorhidrato de raloxifeno.
- Antipsicóticos representativos son proclorperazina, carbonato de litio, citrato de litio, tioridazina, molindona, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, trifluopromazina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, pimozida, besilato de mesoridazina, clorprotixeno y tiotixeno.
- 45 Hipnóticos y sedantes representativos son pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental, hipnóticos heterocíclicos, dioxopiperidinas, imidazopiridinas, tales como tartrato de zolpidem, glutarimidias, dietilisovaleramida, α -bromoisovalerilo urea, uretano, disulfanos.
- Antihipertensivos representativos son nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina, bepridil, enalapril, captopril, lisinopril, benazepril, enalaprilato, espirapril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, trandolapril, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, muzolimida, azosemida, piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metozalona, ciclopentiazida, xipamida, mefrusida, dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, ciclotiazide, clopamida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, espirolactona, metildopa, hidralazina, clonidina,
- 50 Antihipertensivos representativos son nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina, bepridil, enalapril, captopril, lisinopril, benazepril, enalaprilato, espirapril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, trandolapril, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, muzolimida, azosemida, piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metozalona, ciclopentiazida, xipamida, mefrusida, dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, ciclotiazide, clopamida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, espirolactona, metildopa, hidralazina, clonidina,

clorotiazida, deserpidina, timolol, propranolol, metoprolol, pindolol, acebutolol, clorhidrato de prazosina, metil dopa (L-β-3,4-dihidroxifenilalanina), éster pivaloiloxiético de clorhidrato dihidratado de α-metildopa, candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, losartán potásico, olmersartán medoxomilo, telmisartán, valsartán y reserpina.

Los agentes antiincontinencia representativos incluyen oxibutinina.

- 5 Tranquilizantes representativos son clorpromazina, promazina, flufenazina, reserpina, deserpidina, meprobamato y benzodiazepinas (ansiolíticas, sedantes e hipnóticas) tales como alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam y triazolam.

Antiespasmódicos y contrayentes musculares representativos son atropina, escopolamina, metoscopolamina, oxifenonio, papaverina y prostaglandinas tales como PGE₁, PGE₂, PGF_{1α}, PGF_{2α} y PGA.

- 10 Anestésicos locales representativos son benzocaína, procaína, lidocaína, maepaína, piperocaína, tetracaína y dibucaína.

Relajantes musculares representativos son alcurnonio, alosetrón, aminofilina, baclofeno, carisoprodol, clorfenesina, carbamato de clorfenesina, cloroxazona, clormezanona, dantroleno, decametonio, difilina, eperisona, etaverina, trietyoduro de galamina, hexafluorenio, metaxalona, yoduro de metocurina, orfenadrina, pancuronio, papaverina, pipecuronio, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida, senquiunolida, cloruro de succinilcolina, dantroleno, ciclobenzaprina, metocarbamol, diazepam, mefenesina, metocarbamol, trihexifenidilo, pridinol (pridinolum) y biperideno.

- 15 Agentes antipákinson representativos son carbidopa, levodopa, ropinirol, mesilato de pergolida, rasagilina, pramipexol, entacapona, benzacida, bromocriptina, selegilina, amantadina, trihexifenidilo, biperideno, mesilato de pridinol y tolcapona.

Agentes representativos antidemencia y de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son memantina, donepezilo, galantamina, rivastigmina y tacrina.

Fármacos simpatomiméticos representativos son albuterol, epinefrina, anfetamina, efedrina y norepinefrina.

- 25 Fármacos cardiovasculares representativos son procainamida, clorhidrato de procainamida, nitrito de amilo, nitroglicerina, dipiredamol, nitrato sódico y nitrato de manitol.

Diuréticos representativos son clorotiazida, acetazolamida, metazolamida, triamtereno, furosemida, indapamida y flumetiazida.

Beta bloqueadores representativos son carvedilol, pindolol, propranolol, practolol, metoprolol, esmolol, oxprenolol, timolol, atenolol, alprenolol y acebutolol.

- 30 Inhibidores de la fosfodiesterasa representativos son clorhidrato de vardenafilo y citrato de sildenafilo.

Agentes antilipemiantes representativos son atorvastatina, cerivastatina, clofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, ácido mevinolínico, niacina, pravastatina y simvastatina.

Fármacos antigota representativos son colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzobromadona.

- 35 Agentes nutritivos representativos son ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, colina, biotina, ácido pantoténico y vitamina B₁₂, aminoácidos esenciales; grasas esenciales.

Electrolitos representativos son gluconato de calcio, lactato de calcio, cloruro potásico, sulfato potásico, cloruro sódico, fluoruro potásico, lactato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, fumarato ferroso y lactato sódico.

Fármacos representativos que actúan sobre los receptores α-adrenérgicos son clorhidrato de clonidina, prazosina, tamsulosina, terazosina y doxazosina.

- 40 Estimulantes suaves del SNC representativos son cafeína, modafinilo y clorhidrato de metilfenidato.

La formulación de la invención también puede ser usada con agentes terapéuticos no clasificados, tales como clopidogrel, que está indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, apoplejía y muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por una apoplejía reciente, un infarto de miocardio reciente o una enfermedad arterial periférica arraigada.

- 45 No debería considerarse que los agentes (fármacos) activos enumerados en la presente memoria sean exhaustivos, y son meramente ejemplares de las muchas realizaciones consideradas dentro del alcance de la invención. Pueden administrarse muchos otros agentes activos con la formulación de la presente invención. Los fármacos adecuados son seleccionados de la lista de fármacos incluidos en la presente memoria, así como otros fármacos aceptados por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (USFDA) o por otro organismo similarmente

reconocido en Canadá (Salud de Canadá), México (Departamento de Salud de México), Europa (Agencia Europea de Medicamentos (EMA)), Sudamérica (en particular en Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)) y Brasil (Ministério da Saúde)), Australia (Departamento de Salud y del Envejecimiento), África (en particular en Sudáfrica (Departamento of Salud) y Zimbabue (Ministerio de Salud y Bienestar Infantil)) o Asia (en particular Japón (Ministerio de Salud, Trabajo y Asistencia Social), Taiwán (Departamento de Salud del Yuan Ejecutivo), y China (Ministerio de Salud de la República Popular China)) como adecuados para su administración a seres humanos o animales. Las realizaciones preferentes de la invención incluyen aquellas en las que la sustancia activa es farmacológica o biológicamente activa o en las que el entorno de uso es el tracto GI de un mamífero.

La cantidad de compuesto terapéutico incorporada en cada forma farmacéutica será al menos una o más dosis unitarias y puede ser seleccionada según los principios de farmacia conocidos. Se contempla específicamente una cantidad efectiva del compuesto terapéutico. Por la expresión "cantidad efectiva" se entiende que, con respecto, por ejemplo, a productos farmacéuticos, se contempla una cantidad farmacéuticamente efectiva. Una cantidad farmacéuticamente efectiva es la cantidad de fármaco o de sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológicamente apreciable cuando es administrada a un paciente. La respuesta biológicamente apreciable puede producirse como resultado de la administración de una sola dosis unitaria o de múltiples dosis unitarias de una sustancia activa. Una forma farmacéutica según la invención que comprende dos o más agentes activos puede incluir cantidades subterapéuticas de uno o más de esos agentes activos, de modo que la forma farmacéutica proporcione un beneficio clínico mejorado aditivo o sinérgico. Por "cantidad subterapéutica" se quiere decir una cantidad inferior a la normalmente reconocida como terapéutica por sí sola en un sujeto al que se administra la forma farmacéutica. Por lo tanto, una forma farmacéutica puede comprender una cantidad subterapéutica de un primer fármaco y una cantidad terapéutica de un segundo fármaco. Alternativamente, una forma farmacéutica puede comprender una cantidad subterapéutica de un primer fármaco y una cantidad subterapéutica de un segundo fármaco.

La expresión "dosis unitaria" es usada en la presente memoria con el significado de una forma farmacéutica que contiene una cantidad del compuesto terapéutico, dicha cantidad siendo tal que puedan proporcionarse una o más unidades predeterminadas como una sola administración terapéutica.

El agente activo puede estar presente en cualquier tamaño de partícula adecuado para la extrusión en estado fundido en caliente. Pueden usarse tamaños de partículas finas y tamaños de partículas mayores. Puede ser añadido como un líquido, un sólido, una emulsión o en cualquier otra forma adecuada.

Hay varios procedimientos muy conocidos en la bibliografía farmacéutica para producir partículas finas de fármacos en el intervalo de tamaños micro o nanométricos. Estos procedimientos pueden dividirse en tres categorías primarias: (1) micronización mecánica, (2) separación de fases basada en una disolución y (3) técnicas de liofilización rápida. Las partículas de fármacos creadas según cualquiera de estas técnicas serán adecuadas para ser usadas en la presente composición farmacéutica.

Tales procedimientos incluyen una trituración mecánica por un molino de bolas, un molino de chorro u otro procedimiento de molienda similar; técnicas de separación de fases basadas en una disolución, tales como secado por pulverización, emulsificación/evaporación, emulsificación/extracción por disolvente, coacervación compleja, precipitación de antisolvente gaseoso (GAS), precipitación con un antisolvente comprimido (PCA), sistema de extracción por disolvente aerosol (ASES), precipitación evaporativa en una solución acuosa (EPAS), antisolvente supercrítico (SAS), dispersión mejorada por disolución mediante fluidos supercríticos (SEDS), expansión rápida de soluciones supercríticas a acuosas (RESAS), separación de fases inducida por la presión (PIPS); o técnicas de liofilización tales como congelación de pulverización en líquido (SFL) y congelación ultrarrápida (URF). En las referencias citadas en la presente memoria, la totalidad de cuyas divulgaciones son incorporadas a la presente memoria por referencia, se incluyen descripciones detalladas de estos procedimientos.

Lo más frecuente es que la micronización mecánica se realice mediante técnicas de trituración que pueden producir partículas en el intervalo de 1 a 20 micrómetros. Los procedimientos más comunes utilizados para este tipo de reducción mecánica del tamaño de las partículas son la molienda por bolas y chorro.

Hay muchos procedimientos de separación de fases basada en una disolución documentados en la bibliografía farmacéutica para producir partículas de fármaco de tamaño micro o nanométrico. Algunos de los procedimientos más comúnmente conocidos son el secado por pulverización, la emulsificación/evaporación, la emulsificación/extracción por disolvente y la coacervación compleja. Algunos de los procedimientos menos conocidos, en aras de la brevedad, son enumerados a continuación junto con sus respectivas referencias ilustrativas: a) precipitación de antisolvente gaseoso (GAS) - y WO9003782 EP0437451 EP0437451 DK59091; b) precipitación con un antisolvente comprimido (PCA) - y US 5,874,029; c) sistema de extracción por disolvente aerosol (ASES); d) precipitación evaporativa en una solución acuosa (EPAS) - solicitud de patente estadounidense 20040067251; e) antisolvente supercrítico (SAS); f) dispersión mejorada por disolución mediante fluidos supercríticos (SEDS); y g) expansión rápida de soluciones supercríticas a acuosas (RESAS).

Las técnicas de congelación para producir partículas de fármaco de tamaño micro o nanométrico son enumeradas a continuación junto con sus respectivas referencias ilustrativas: a) congelación de pulverización en líquido (SFL) - WO02060411 Solicitudes USPTO n^{os} 2003054042 y 2003024424; y b) congelación ultrarrápida (URF).

5 Las partículas que contienen el fármaco pueden o no experimentar una agregación o una aglomeración sustanciales durante la extrusión en estado fundido en caliente y/o se disgregarán formando esencialmente partículas primarias durante la extrusión en estado fundido en caliente debido a la mezcla y la agitación intensas que ocurre durante el procedimiento. En algunos casos, el extrudido puede precisar ser procesado más de una vez a través del extrusor para proporcionar el grado deseado de disgregación. Según se usa en la presente memoria, el término “disgregar”, usado en referencia a partículas que contienen fármaco, significa reducir un aglomerado poco cohesionado a
10 esencialmente sus partículas constituyentes primarias. Según se usa en la presente memoria, el término “aglomerar” o “aglomeración”, usado en referencia a las partículas que contienen fármaco, significa que las partículas individuales forman una partícula mayor.

15 En vista de la anterior descripción y de los ejemplos que siguen, una persona con un dominio normal de la técnica podrá poner en práctica la invención reivindicada sin experimentación indebida. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que detallan ciertos procedimientos para la preparación de formulaciones según la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos son para fines ilustrativos. No se debería considerar que los siguientes ejemplos sean exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

Ejemplo 1

20 Preparación de la mezcla de excipientes

Procedimiento A. Granulación en mojado con agua

25 Un polímero termoplástico alcalino bioadhesivo es granulado en mojado con agua y un componente ácido con mucha cizalladura hasta que los ingredientes se mezclen uniformemente. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros bioadhesivos adicionales. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros termoplásticos adicionales. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros alcalinos adicionales. En la granulación hay incluidos uno o más antioxidantes. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más plastificantes. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más excipientes. Después de las granulaciones, el granulado es secado opcionalmente.

Procedimiento B. Granulación en mojado con tampón

30 Se sigue el proceso del Procedimiento A, salvo que se usa un tampón en lugar de agua como medio líquido usado para la granulación.

Procedimiento C. Granulación en mojado con disolvente orgánico acuoso

35 Se sigue el proceso del Procedimiento A o del Procedimiento B, salvo que se incluye un disolvente orgánico miscible con el agua en el medio líquido usado para la granulación. El medio líquido puede comprender una porción principal de agua (o tampón) o de disolvente orgánico. Generalmente, el medio líquido contiene al menos un 5% de agua (o tampón).

Procedimiento D. Granulación en mojado con una solución acuosa de ácido mineral

Se sigue el proceso del Procedimiento A o del Procedimiento B, salvo que se usa una solución acuosa que contiene ácido mineral como medio líquido de granulación.

40 Procedimiento E. Granulación hidroalcohólica en mojado con un ácido mineral

Se sigue el proceso del Procedimiento A o del Procedimiento B, salvo que se incluye un disolvente orgánico miscible con el agua en el medio líquido de ácido mineral para la granulación. El medio líquido puede comprender una porción principal de agua, ácido mineral o disolvente orgánico. Generalmente, el medio líquido de granulación contiene al menos un 5% de agua.

45 Procedimiento F. Granulación en mojado con un ácido mineral en presencia de un fármaco lábil alcalino

Se sigue el proceso del Procedimiento A o del Procedimiento B, salvo que se usa un ácido mineral como medio líquido de granulación y el fármaco lábil ácido está presente durante la etapa de granulación.

Procedimiento G. Granulación hidroalcohólica en mojado con un ácido mineral en presencia de un fármaco lábil alcalino

Se sigue el proceso del Procedimiento A o del Procedimiento B, salvo que se incluye un disolvente orgánico miscible con el agua en el medio líquido de ácido mineral para la granulación y el fármaco lábil ácido está presente durante la etapa de granulación. El medio líquido puede comprender una porción principal de agua, ácido mineral o disolvente orgánico. Generalmente, el medio líquido de granulación contiene al menos un 5% de agua.

5 Procedimiento H. Granulación en seco

Se granulan en seco un polímero termoplástico alcalino bioadhesivo y un componente ácido con mucha cizalladura hasta que los ingredientes se mezclen uniformemente. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros bioadhesivos adicionales. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros termoplásticos adicionales. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más polímeros alcalinos adicionales. En la granulación hay incluidos uno o más antioxidantes. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más plastificantes. En la granulación hay incluidos opcionalmente uno o más excipientes.

Ejemplo 2

Se usó el proceso siguiente para preparar una composición extrudida en estado fundido en caliente según la invención. En la preparación de composiciones extrudidas en estado fundido en caliente de control y muestra que contenían testosterona (Ts) como agente activo se usaron los ingredientes siguientes en las cantidades indicadas.

Procedimiento A

Una mezcla de excipientes preparada según el Ejemplo 1 es mezclada con un fármaco lábil alcalino y combinada con mucha cizalladura para formar una mezcla uniforme. La mezcla es extrudida en estado fundido en caliente usando un extrusor equipado con una boquilla de película (lámina).

20 Procedimiento B

Se sigue el Procedimiento A con las siguientes excepciones. Se hizo funcionar un extrusor Randcastle Taskmaster de estado fundido en caliente equipado con una boquilla plana de 15,24 cm a 60 - 90 RPM, 6 - 9 amperios de corriente con una temperatura de extrusión de aproximadamente 65 - 135°C para preparar la composición. Todos los polvos fueron mezclados en una mezcladora de carcasa en V antes de la extrusión. Las zonas de temperatura se establecieron como sigue: zona 1: 65°C, zona 2: 120°C, zona 3: 125°C, zona 4: 135°C, temperatura de la boquilla: 135°C. La mezcla en polvo fue puesta en una tolva de alimentación que está situada al comienzo de un tornillo horizontal, de modo que el material sea suministrado de forma restringida por un controlador de flujo de masa regulado a 1,5 kg/h. El tiempo de permanencia del material en el extrusor fue de aproximadamente tres a cinco minutos. El extrudido fue cortado en secciones de aproximadamente 30,5 cm tras salir de la boquilla y puesto sobre una plancha de aluminio y dejado enfriar a condiciones ambientales. En una realización, la masa granulada mojada fue puesta en la tolva de alimentación.

Ejemplo 3

Procedimiento A

Se usan los procesos combinados de los Ejemplos 1 y 2 para preparar una composición extrudida en estado fundido en caliente según la invención. Se usaron los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas en la preparación de composiciones extrudidas en estado fundido en caliente de control y muestra que contenían testosterona (Ts) como agente activo.

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR N80, WSR N12K, WSR 301)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

La testosterona y cualesquiera otros ingredientes fueron añadidos a la mezcla de excipientes granulada en mojado preparada según el Ejemplo 1. La mezcla fue extrudida como una película monocapa usando un barril que tenía una temperatura de 135°C. El contenido en humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 3,1%. La composición HME fue analizada entonces mediante HPLC según el Ejemplo 4 para determinar la cantidad de degradadores presente.

El PEO puede tener una sola calidad de PEO o puede comprender dos, tres o más calidades diferentes de PEO; por ejemplo, PEO de calidad 1, PEO de calidad 2, PEO de calidad 3. La cantidad de cada calidad individual puede ser seleccionada a partir de las calidades divulgadas en la presente memoria.

Procedimiento B. Uso de dos componentes ácidos (ácido orgánico ácido, polímero ácido) y un antioxidante

ES 2 619 906 T3

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR N80, WSR N12K, WSR 301)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se añadió ácido cítrico como acidificante secundario y se añadió hidroxitolueno butilado como antioxidante en lugar del succinato de vitamina E. Como anteriormente, la mezcla de excipientes fue preparada granulando en mojado el PolyOx y el poloxámero con un 5% de agua con mucha cizalladura. Se añadió carbopol y se mezcló hasta obtener una mezcla uniforme.

- 5 La cantidad de cada calidad individual de PEO puede ser seleccionada de las cantidades divulgadas en la presente memoria.

Procedimiento C. Uso de dos componentes ácidos (ácido orgánico no polimérico, polímero ácido) sin un antioxidante

- 10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se añadió ácido cítrico como acidificante secundario. Como antes el lote se preparó granulando en mojado el PolyOx y el poloxámero con un 5% de agua con mucha cizalladura. Se añadió carbopol y se mezcló hasta obtener una mezcla uniforme. La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio es el 64% en peso de la capa.

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PEO (PolyOx WSR N80)	26,85
PEO (PolyOx WSR 301)	16,79
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Procedimiento D

Este procedimiento es similar al de los Ejemplos 1 y 2 y al Procedimiento C de este ejemplo, con las siguientes excepciones.

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	6,00

- 15 Procedimiento E

Este procedimiento es similar al de los Ejemplos 1 y 2, con las siguientes excepciones.

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PEO (PolyOx WSR N80)	26,85
PEO (PolyOx WSR N12K)	18,86
PEO (PolyOx WSR 301)	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	7,50

La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio es el 62,5% en peso de la capa.

Procedimiento F

Este procedimiento es similar al de los Ejemplos 1 y 2, con las siguientes excepciones.

Materia prima	% p/p
---------------	-------

ES 2 619 906 T3

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	19,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	2,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	9,00

La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio es el 63% en peso de la capa.

Procedimiento G

5 Este procedimiento es similar al de los Ejemplos 1 y 2 y al Procedimiento F de este ejemplo, con las siguientes excepciones. En este ejemplo, el medio líquido fue añadido como un bolo o en porciones secuenciales a los ingredientes de granulación.

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	63,00
Carbopol 974P	10,00
Vitamina E	2,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	9,00

Procedimiento H

Se siguió el mismo proceso del Procedimiento G, salvo en que se usaron agua y alcohol (etanol) (50:50) como medio líquido para la granulación.

Ejemplo 4

10 Determinación de la estabilidad del fármaco

Fueron sometidas a muestreo veinte dosis de una composición HME al comienzo, a la mitad y al final de la tanda de extrusión de una formulación. En cada punto temporal, se analizaron por duplicado mediante HPLC volúmenes compuestos de 10 dosis en busca de impurezas. Se determinó el porcentaje en peso de cada degradador. Los degradadores específicos analizados incluyen: 6B-hidroxitestosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, epi-testosterona y degradadores no identificados. El procedimiento de HPLC empleado variará según el fármaco incluido en la composición HME. Tales procedimientos se encuentran en HPLC en Pharmaceutical Industry (editado por Godwin W. Fong, Stanley K. Lam, Nueva York: M. Dekker, 1991) o HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis (de George Lunn y Norman R. Schmuff. Nueva York: John Wiley & Sons, 1997), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente memoria por referencia.

20 Determinación de la liberación del fármaco

Muestras del comienzo, la mitad y el final de un lote de laminado extrudido (capa reservorio que contenía testosterona y capa de soporte sin fármaco) fueron sometidas a muestreo y se realizaron estudios de disolución en 1.000 mL de fluido salivar simulado (sulfato laurílico de sodio al 0,1% con un pH de 6,75) a 100 rpm usando las palas. Se retiraron muestras a las 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas y sometidas a ensayo para encontrar el contenido de testosterona mediante HPLC.

Ejemplo 5

Preparación de una película de soporte

Procedimiento A

30 Se preparó una película ejemplar de soporte por extrusión en estado fundido en caliente de una composición hidrófoba que contenía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas.

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etil Celulosa Estándar 100	6,25

ES 2 619 906 T3

Materia prima	% p/p
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebecato dibutílico	3,00

La cantidad total de PEO presente en la capa de soporte es el 62,5% en peso de la capa.

- La formulación de la capa de soporte fue modificada para minimizar la degradación del fármaco lábil alcalino, por ejemplo, testosterona, en la superficie de contacto entre la capa de soporte y la capa reservorio. La formulación de la capa de soporte incluía ácido cítrico y la mezcla fue granulada en mojado con agua para acidificar los polímeros. Estas mezclas fueron extrudidas como una película bicapa con una proporción 3:1 entre la capa del fármaco y la capa de soporte y un grosor total de 1,20 mm usando la línea de coextrusión del aparato Randcastle a una temperatura máxima de procesamiento de 135°C. El extrusor estaba equipado con una boquilla de extrusión plana (de tipo lámina) de doble colector. El contenido de humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 2,4%.

Ejemplo 6

- 10 Preparación de un laminado bicapa

Se preparó un laminado bicapa ejemplar que comprendía una capa de soporte y una capa reservorio por coextrusión en estado fundido en caliente de una composición hidrófoba (según se ha descrito en el Ejemplo 5) y una composición hidrófila, respectivamente, que contenía los ingredientes siguientes en las cantidades especificadas.

Capa reservorio (composición hidrófila)		
Compuesto	% p/p	
	Lote 1	Lote 2
Testosterona, USP	15,00	15,00
PolyOx WSR N80	26,85	26,85
PolyOx WSR N12K	18,36	18,36
PolyOx WSR 301	16,29	13,79
Carbopol 974P	12,50	15,00
Succinato de vitamina E	3,00	3,00
Vitamina E	2,00	2,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00
Poloxámero F127	5,00	5,00
Total	100,00	100,00

- 15 Las películas fueron extrudidas con la formulación acidificada de la película de soporte descrita anteriormente. El grosor de la capa del fármaco era 1,10 mm y el grosor de la película de soporte era 0,40 mm. Se cortaron dosis para proporcionar dosis de testosterona de 5,0, 7,5, 10,0, 12,5 y 15 mg. La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio del Lote 1 era el 61,5% en peso de la capa, y la cantidad total de PEO presente en la capa reservorio del Lote 2 era el 59% en peso de la capa.

- 20 Ejemplo 7

Preparación de un laminado bicapa

- Se modificó una formulación clínica para lograr un perfil de disolución más lenta. Se disminuyó la concentración de testosterona del 15% al 8,18% y se aumentó la concentración de carbopol del 10% al 15%. La tanda fue preparada usando testosterona, adquirida en Diosynth, mediante granulación en mojado y acidificación con 50 mM de ácido clorhídrico al 5%, y etanol al 5%. La granulación fue coextrudida con la película acidificada de soporte. Estas mezclas fueron coextrudidas como un laminado bicapa con una proporción 2,75:1 entre la capa del fármaco y la capa de soporte y un grosor total de 1,50 mm usando la línea de coextrusión del aparato Randcastle a una temperatura máxima de procesamiento de 135°C. El contenido de humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 2,0%.

- 30 Ejemplo 8

Preparación de un laminado bicapa

- Se siguieron los procedimientos de los Ejemplos 5 y 6 para preparar un laminado bicapa que comprendía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas. La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio fue el 65,82% en peso de la capa, y la cantidad total de PEO presente en la capa de soporte fue el 54% en peso de la capa.

ES 2 619 906 T3

Capa reservorio

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	8,18
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	65,82
Carbopol 974P	15,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Capa de soporte

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etil Celulosa Estándar 100	6,25
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebecato dibutilico	3,00

Ejemplo 9

Preparación de un laminado bicapa

- 5 Se siguieron los procedimientos de los Ejemplos 5 y 6 para preparar un laminado bicapa que comprendía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas.

Capa reservorio

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	8,18
PolyOx WSR N80	23,67
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	15,00
Monooleato de glicerilo	5,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

- 10 La viscosidad de la masa fundida de la formulación aumentó significativamente en comparación con otra formulación que contenía menos carbopol. Las condiciones de procesamiento fueron modificadas para evitar presurizar el extrusor en exceso. La velocidad del tornillo fue aumentada un 22% y la velocidad de avance fue disminuida un 46% para lograr una presión aceptable en el adaptador. La cantidad total de PEO presente en la capa reservorio fue el 60,82% en peso de la capa.

Ejemplo 10

Procedimiento ejemplar para la extrusión en estado fundido en caliente de una capa reservorio

- 15 Se hizo funcionar un extrusor Randcastle Taskmaster de estado fundido en caliente equipado con una boquilla plana de 15,24 cm a 60 - 90 RPM, 6 - 9 amperios de corriente con una temperatura de extrusión de aproximadamente 65 - 135°C para preparar la composición. Todos los polvos fueron mezclados en una mezcladora de carcasa en V antes de la extrusión. Las zonas de temperatura se establecieron como sigue: zona 1: 65°C, zona 2: 120°C, zona 3: 125°C, zona 4: 135°C, temperatura de la boquilla: 135°C. La mezcla en polvo fue puesta en una tolva que está situada al comienzo de un tornillo horizontal, de modo que el material sea suministrado de forma restringida por un controlador de flujo de masa regulado a 1,5 kg/h. El tiempo de permanencia del material en el extrusor fue de 20 aproximadamente tres a cinco minutos. El extrudido fue cortado en secciones de aproximadamente 30,5 cm tras salir de la boquilla y puesto sobre una plancha de aluminio y dejado enfriar a condiciones ambientales.

Ejemplo 11

Procedimiento ejemplar para la extrusión en estado fundido en caliente de una capa de soporte.

- 25 Se hizo funcionar un extrusor Randcastle Taskmaster de estado fundido en caliente equipado con una boquilla plana de 15,24 cm a 60 - 90 RPM, 6 - 9 amperios de corriente con una temperatura de extrusión de aproximadamente 65 - 135°C para preparar la composición. Todos los polvos fueron mezclados en una mezcladora de carcasa en V antes de la extrusión. Las zonas de temperatura se establecieron como sigue: zona 1: 65°C, zona 2: 120°C, zona 3:

ES 2 619 906 T3

125°C, zona 4: 130°C, adaptador: 135°C, tubo de transferencia: 135°C, temperatura de la boquilla: 140°C. La mezcla en polvo fue puesta en una tolva que está situada al comienzo de un tornillo horizontal, de modo que el material sea suministrado de forma restringida por un controlador de flujo de masa regulado a 0,5 kg/h. El tiempo de permanencia del material en el extrusor fue de aproximadamente cinco minutos. El extrudido fue cortado en secciones de aproximadamente 30,5 cm tras salir de la boquilla y puesto sobre una plancha de aluminio y dejado enfriar a condiciones ambientales.

Ejemplo 12

Formulaciones ejemplares para una composición estabilizada de la invención

Procedimiento A.	
Materia prima	% p/p
Fármaco lábil alcalino	0,001 - 50
Polímero bioadhesivo termoplástico alcalino	10 - 99,9
Componente ácido	0,001 - 10
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero (o material formador de matrices) termoplástico opcional	0 - 60
Plastificante opcional	0 - 25
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

10

Procedimiento B.	
Materia prima	% p/p
Fármaco lábil alcalino	0,001 - 50
PEO	10 - 99
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero (o material formador de matrices) termoplástico opcional	0 - 60
Componente ácido	0,001 - 10
Plastificante opcional	0 - 25
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Procedimiento C.	
Materia prima	% p/p
Fármaco lábil alcalino	0,001 - 50
PEO	10 - 99,9
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido no polimérico	0,001 - 10
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero (o material formador de matrices) termoplástico opcional	0 - 60
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Uno o ambos componentes ácidos están presentes en la formulación anterior.

Procedimiento D.	
Materia prima	% p/p
Fármaco lábil alcalino	0,001 - 50
PEO de calidad 1	5 - 50
PEO de calidad 2	5 - 50
PEO de calidad 3	5 - 50
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido no polimérico	0,001 - 10
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75

ES 2 619 906 T3

Materia prima	% p/p
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero (o material formador de matrices) termoplástico opcional	0 - 60
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Opacante opcional	0 - 5

En la anterior formulación hay presentes tres calidades diferentes de PEO. Uno o ambos componentes ácidos están presentes en la formulación anterior.

Procedimiento E.	
Materia prima	% p/p
Fármaco lábil alcalino	0,001 - 50
PEO de calidad 1	5 - 50
PEO de calidad 2	5 - 50
PEO de calidad 3	5 - 50
CARBOPOL	0,25 - 35
Componente ácido no polimérico	0,001 - 10
POLOXÁMERO	0,25 - 20
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Material termoplástico opcional formador de matrices	0 - 60
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Opacante opcional	0 - 5

- 5 La formulación comprende tres calidades diferentes de PEO, un componente ácido polimérico, un ácido orgánico no polimérico, un polímero hidrófilo, un fármaco lábil alcalino y, opcionalmente, uno o más de los demás componentes enumerados en la tabla anterior.

Ejemplo 13

Formulaciones ejemplares para una capa de soporte de la invención

Procedimiento A.	
Materia prima	% p/p
Polímero termoplástico	10 - 99,9
Polímero hidrófobo	0,1 - 99,9
Polímero hidrófilo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Procedimiento B.	
Materia prima	% p/p
Óxido de polietileno	5 - 99,9
Polímero hidrófobo	0,1 - 99,9
Polímero hidrófilo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Procedimiento C.	
Materia prima	% p/p
PEO de calidad 1	5 - 50
PEO de calidad 2	5 - 50
PEO de calidad 3	5 - 50
Polímero hidrófobo	0,1 - 99,9

10

ES 2 619 906 T3

Materia prima	% p/p
Polímero hidrófilo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Hay presentes tres calidades diferentes de PEO y también está presente el polímero hidrófobo.

Procedimiento D.	
Materia prima	% p/p
PEO de calidad 1	5 - 50
PEO de calidad 2	5 - 50
PEO de calidad 3	5 - 50
Polímero de poliacrilato	10 - 85
Etil celulosa	1 - 85
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Hay presentes tres calidades diferentes de PEO.

- 5 Lo anterior es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. En consecuencia, la invención no está limitada, salvo por las reivindicaciones adjuntas. Todas las realizaciones dadas a conocer y reivindicadas en la presente memoria pueden realizarse y ejecutarse sin experimentación indebida teniendo en cuenta la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una composición bioadhesiva estabilizada extrudida en estado fundido en caliente que comprende un fármaco lábil alcalino, un polímero alcalino formador de matrices y un componente ácido, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 5 a) granular en mojado o en seco al menos un polímero termoplástico alcalino hinchable con el agua o hidrosoluble; un antioxidante; al menos un polímero bioadhesivo; al menos un componente ácido; y, opcionalmente, uno o más polímeros hidrófobos, uno o más polímeros hidrófilos, uno o más excipientes adicionales o una combinación de los mismos para formar una mezcla de excipientes que tiene un pH de solución de 7 o menos;
- 10 b) mezclar la mezcla de excipientes con un fármaco lábil alcalino para formar una composición hidrófila termoplástica bioadhesiva; y
- c) extrudir en estado fundido en caliente la composición hidrófila para formar la composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente.
- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que la etapa de extrusión en estado fundido en caliente comprende coextrudir la composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente y una segunda composición hidrófoba termoplástica para formar un laminado bicapa bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, respectivamente,
- 20 en el que la segunda composición hidrófoba termoplástica comprende al menos un polímero hidrófobo, un plastificante, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y opcionalmente al menos un componente ácido.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 que, además, comprende las etapas de:
- 25 extrudir en estado fundido en caliente una segunda composición; y
- laminar conjuntamente la composición bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente y la segunda composición para formar un laminado bicapa bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva y una capa hidrófoba de soporte de baja permeabilidad, respectivamente,
- 30 en el que la segunda composición termoplástica comprende al menos un polímero hidrófobo, un plastificante, opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos, y, opcionalmente, al menos un componente ácido, en el que la segunda composición excluye un fármaco.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa de granulación es una granulación en mojado y la granulación en mojado se realiza con agua, tampón o un disolvente orgánico acuoso.

35

FIG. 1

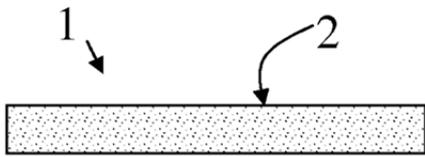


FIG. 2

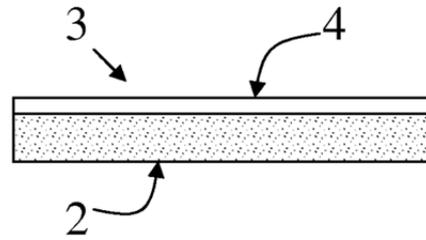


FIG. 3

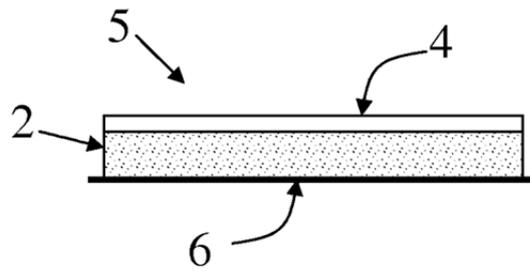


FIG. 4a

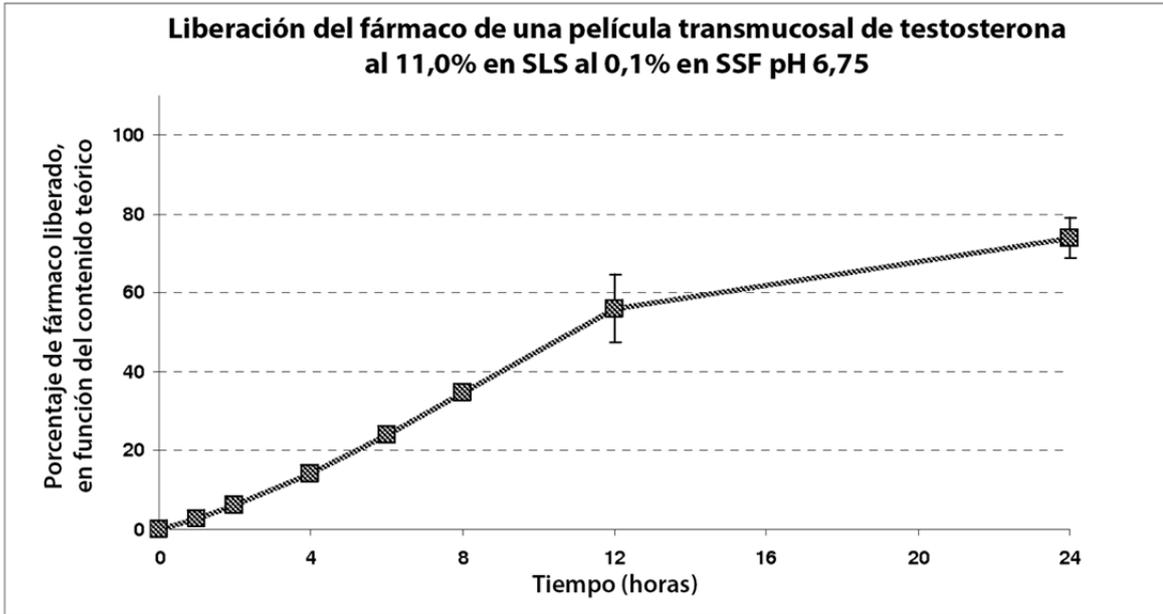


FIG. 4b

