

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 628 960**

51) Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2005** **E 05075341 (7)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 1586311**

54) Título: **Extrusión en estado fundido de multiparticulados esféricos**

30) Prioridad:

12.02.2004 GB 0403098

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

04.08.2017

73) Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)

1, rue Jean Piret

2350 Luxembourg, LU

72) Inventor/es:

HAYES, GEOFFREY GERARD;

MARTINELLI, VINCENZO;

MOHAMMAD, HASSAN;

TAMBER, HARJIT;

WALDEN, MALCOLM;

WHITELOCK, STEVE y

PRATER, DEREK ALLAN

74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 628 960 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

Extrusión en estado fundido de multiparticulados esféricos

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a la extrusión, y en particular a la extrusión en estado fundido de multiparticulados esféricos que proporcionan la liberación controlada de un ingrediente activo, como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

10 Los multiparticulados de dimensiones uniformes con propiedades de liberación de fármacos modificadas se pueden fabricar fácilmente mediante la tecnología de extrusión en estado fundido. La extrusión en estado fundido es un procedimiento sin solvente de una sola etapa para la fabricación de multiparticulados, y es particularmente útil para la modificación de la liberación de fármacos. Mediante la selección de los polímeros y aditivos adecuados, la tecnología de extrusión en estado fundido se puede utilizar, tanto para potenciar la solubilidad, y posteriormente la biodisponibilidad, de fármacos poco solubles en agua, así como para retardar la liberación de fármacos moderada a altamente solubles en agua para productos de liberación controlada.

15 La columna vertebral de la tecnología de extrusión en estado fundido es la aplicación de materiales termoplásticos que actúan como aglutinantes para fármacos embebidos en forma de solución o dispersión dentro de la matriz. Para el tratamiento mediante extrusión en estado fundido se prefieren los polímeros termoplásticos con bajas temperaturas de transición vítrea (T_g). También se prefieren las temperaturas de tratamiento más bajas en lo que concierne a la estabilidad de los fármacos sensibles al calor y otros excipientes necesarios. Las temperaturas de transición vítrea de los polímeros también se pueden reducir adicionalmente con la adición opcional de plastificantes para facilitar el tratamiento a temperaturas más bajas.

20 El documento de patente WO 9614058 proporciona una formulación farmacéutica de liberación sostenida, que comprende una mezcla extruida en estado fundido de un agente terapéuticamente activo, uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de los mismos; y uno o más vehículos hidrófobos fundibles que proporcionan un efecto retardante adicional y que se seleccionan del grupo que consiste en ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos, teniendo el vehículo fundible un punto de fusión de 30 a 200°C. La mezcla extruida en estado fundido se divide en una dosis unitaria que contiene una cantidad eficaz de dicho agente terapéuticamente activo para procurar el efecto terapéutico deseado y proporcionar una liberación sostenida de dicho agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

25 Por otra parte, el documento de patente WO 9614058 describe un método para preparar un producto farmacéutico extruido de liberación sostenida adecuado para administración oral. El método comprende:

30 mezclar un agente terapéuticamente activo junto con (1) un material seleccionado del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína; aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de los mismos, y (2) un vehículo fundible seleccionado del grupo que consiste en ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos; teniendo dicho material retardante un punto de fusión entre 30-200°C y estando incluido en una cantidad suficiente para retardar todavía más la liberación del agente terapéuticamente activo;

35 calentar dicha mezcla a una temperatura suficiente para ablandar la mezcla suficientemente para poder extruir la misma;

40 extruir dicha mezcla caliente en forma de una hebra que tiene un diámetro de 0,1-3 mm;

enfriar dicha hebra; y

dividir dicha hebra para formar multiparticulados no esféricos de dicho material extruido que tienen una longitud de 0,1-5 mm; y

45 dividir dichos multiparticulados no esféricos en dosis unitarias que contienen una cantidad eficaz de dicho agente terapéuticamente activo, proporcionando dicha dosis unitaria una liberación sostenida de dicho agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

50 De este modo, en la práctica, el material extruido trenzado se solidifica sobre una cinta transportadora y se corta en gránulos. Típicamente, tales gránulos tienen forma cilíndrica. El documento de patente WO9818610 describe un procedimiento para preparar partículas de liberación controlada, en el que una mezcla extruible se hace pasar a través de una matriz sin expansión sustancial y se corta, p. ej., con unas cuchillas rotativas para proporcionar gránulos o comprimidos.

Compendio de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un producto farmacéutico extruido de liberación controlada, en donde una cortadora corta la mezcla extruida a medida que emerge bajo presión por los orificios de la placa de la matriz estando todavía reblandecida, como se define en las reivindicaciones.

La cortadora es adecuadamente una cortadora rotativa con una o más cuchillas que barren la superficie del cabezal de la matriz para pasar por los orificios. Se prefieren dos cuchillas diametralmente opuestas. Idealmente, la superficie exterior del cabezal de la matriz se recubre con un material antiadherente, p. ej., politetrafluoroetileno (PTFE). A medida que los multiparticulados extruidos cortados se expanden y se enfrían, tienden a formar superficies redondeadas. Mediante el ajuste apropiado de la tasa de extrusión y de la velocidad de la cuchilla de la cortadora, así como de los multiparticulados generalmente cilíndricos, es posible, por ejemplo, hacer que se obtengan multiparticulados esféricos. Para enfriar el producto extruido y acelerar la solidificación, se dirige una corriente de aire hacia la zona de la superficie del cabezal de la matriz, estando dicho aire a una temperatura reducida.

Los multiparticulados esféricos producidos mediante este método ofrecen una serie de ventajas:

Mejor reproducibilidad lote a lote.

Revestimiento más fácil y menor peso del revestimiento requerido.

Mejor llenado de las cápsulas y rendimiento más alto.

Más estables a temperatura elevada.

Más resistentes a la manipulación indebida.

Se reducen o eliminan algunos problemas que surgen durante el transporte y la granulación de las hebras, tales como la fragmentación de las hebras en gránulos de diferente longitud y la posible carga estática.

Las composiciones preferidas incluyen un copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua. El copolímero de metacrilato de amonio insoluble es adecuadamente el Eudragit RS PO, que es un copolímero de metacrilato de amonio. En particular, el Eudragit RS PO es un polímero termoplástico escasamente permeable al agua que puede retardar significativamente la liberación de la oxiconona embebida en su matriz. El copolímero de metacrilato de amonio insoluble puede formar todo o parte del material que controla la liberación empleado en el método de extrusión.

Otro polímero preferido que puede formar parte del material que controla la liberación es un copolímero de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro. El copolímero de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro está disponible comercialmente en forma de dispersión acuosa. Los dos productos, Eudragit NE 30 D y Eudragit NE 40 D, comprenden 30% y 40% del polímero, respectivamente. Estos productos se utilizan convencionalmente en la preparación de revestimientos de liberación controlada.

Se ha encontrado ahora que mediante la utilización de un copolímero de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro en la preparación de productos farmacéuticos extruidos de liberación controlada, se pueden obtener multiparticulados extruidos en estado fundido que presentan características similares al caucho. Tales productos extruidos gomosos pueden presentar una resistencia mejorada a la manipulación indebida. En particular, parece ser que las características del caucho se comunican por la etapa de extrusión en estado fundido. La resistencia a la manipulación indebida es de especial importancia para los productos que contienen analgésicos opioides u otros ingredientes activos que estén sujetos a malos tratos.

El copolímero de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro se emplea adecuadamente en una cantidad, en peso, de hasta 66% de la mezcla de extrusión, por ejemplo 20 a 66% de la mezcla de extrusión, más típicamente de 20 a 50%, tal como como 30 a 40% de la mezcla de extrusión.

El poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro se puede emplear con otros ingredientes, que incluyen un fármaco u otro ingrediente activo.

Cuando se utiliza una extrusora con un par de torsión relativamente bajo, tal como una máquina Leistritz Micro 18, se prefiere utilizar un plastificante y/o un lubricante. Con una extrusora más grande, tal como una Leistritz Micro 27, se pueden tratar formulaciones similares, sin o con niveles relativamente bajos de plastificante y/o lubricante.

El plastificante se elige normalmente entre sólidos insolubles en agua, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico; sólidos solubles en agua, tales como sorbitol y sacarosa y polietilenglicol de peso molecular alto, líquidos insolubles en agua, tales como sebacato de dibutilo y citrato de tributilo, y líquidos solubles en agua, tales como citrato de trietilo, propilenglicol y polietilenglicol de bajo peso molecular. El alcohol estearílico es un plastificante preferido. Otro plastificante preferido es un polietilenglicol con un peso molecular alto de 1000 a 20000, tal como el PEG 6000.

Se puede incluir un lubricante. El lubricante es normalmente sólido a temperatura ambiente, y se elige adecuadamente entre ácido esteárico, dibehenato de glicerol, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y dióxido de silicona (sílice fundida). La presencia de un lubricante en la formulación de extrusión en estado fundido mejora el mezclado, el amasado y el transporte, y reduce las fuerzas de cohesión y adherencia. La extrusión suave a temperaturas entre bajas y moderadas mejora la reproducibilidad lote a lote y reduce la deformación, tanto en el producto como en el equipo. El ácido esteárico, posiblemente en forma de sal, es un lubricante preferido. Otro lubricante preferido es el dibehenato de glicerol.

En los multiparticulados normalmente está presente un fármaco como agente activo. Para ejemplos se hace referencia a la patente WO 9614058. La oxycodona es un fármaco típico para uso en los productos y procedimientos de esta invención.

Los agentes terapéuticamente activos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen fármacos, tanto solubles en agua como insolubles en agua. Los ejemplos de tales agentes terapéuticamente activos incluyen antihistamínicos (p. ej., dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), analgésicos (p. ej., aspirina, codeína, morfina, dihidromorfona, oxycodona, etc.), agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco), antieméticos (p. ej., metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (p. ej., fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (p. ej., nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (p. ej., fosfato de codeína), antiácidos (p. ej., teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (p. ej., atropina, escopolamina), antidiabéticos (p. ej., insulina), diuréticos (p. ej., ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensores (p. ej., propranolol, clonidina), antihipertensores (p. ej., clonidina, metildopa), broncodilatadores (p. ej., albuterol), esteroides (p. ej., hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (p. ej., tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos, laxantes, vitaminas, estimulantes (que incluyen supresores del apetito, tales como fenilpropanolamina), así como las sales, los hidratos y los solvatos de los mismos.

En unas realizaciones del procedimiento de la invención dirigidas a los analgésicos opioides, los analgésicos opioides utilizados de acuerdo con la presente invención incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitrāmida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltilambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanilo de etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, profetacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, las sales de los mismos, las mezclas de cualquiera de los anteriores, los agonistas/antagonistas mixtos, las combinaciones de antagonistas mixtos, y similares. El analgésico opioide puede estar en forma de la base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma de un complejo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones preferidas, el analgésico opioide se selecciona entre morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, oximorfona, tramadol o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral del opioide de liberación sostenida que se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención incluye la hidromorfona, como el ingrediente terapéuticamente activo, en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades molares equivalentes de otras sales de hidromorfona o de la base de hidromorfona. En otras realizaciones preferidas donde el analgésico opioide es distinto de la hidromorfona, la forma de dosificación contiene una cantidad apropiada para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Por ejemplo, cuando el analgésico opioide comprende morfina, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 800 mg de morfina, en peso (en base al sulfato de morfina). Cuando el analgésico opioide comprende la oxycodona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg de oxycodona. Cuando el analgésico opioide es el tramadol, las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la invención incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de tramadol en peso, en base a la sal de clorhidrato.

Las formas de dosificación de liberación sostenida que se pueden obtener mediante el procedimiento de la presente invención generalmente alcanzan y mantienen unos niveles terapéuticos sustancialmente sin aumentos significativos de la intensidad y/o la cuantía de efectos secundarios concurrentes, tales como náuseas, vómitos o somnolencia, que están asociados a menudo con elevados niveles sanguíneos de analgésicos opioides. También hay evidencias que sugieren que el uso de las formas de dosificación actuales conduce a un reducido riesgo de adicción al fármaco.

Mediante el procedimiento de la presente invención, los analgésicos opioides orales se han formulado para proporcionar una duración aumentada del analgésico. Sorprendentemente, estas formulaciones, a dosis diarias comparables del fármaco convencional de liberación inmediata, están asociadas con una menor incidencia en la

severidad de las reacciones adversas a los fármacos y también se pueden administrar a una dosis diaria menor que la medicación oral convencional, al tiempo que se mantiene el control del dolor.

5 Cuando el agente terapéuticamente activo incluido en las formas de dosificación que se pueden obtener mediante el procedimiento de la presente invención es un analgésico opioide, la forma de dosificación puede incluir además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, que pueden o no actuar sinérgicamente con los analgésicos opioides. Los ejemplos de tales agentes terapéuticamente activos adicionales incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides, que incluyen ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam y similares. Otros fármacos adicionales adecuados que se pueden incluir en las formas de dosificación que pueden obtenerse mediante el procedimiento de la presente invención incluyen acetaminofeno, aspirina, analgésicos derivados de salicilato y antipiréticos o sales de los mismos, y otros analgésicos no opioides.

15 El agente terapéuticamente activo (no opioide) adicional se puede incluir en una forma de liberación controlada o en una forma de liberación inmediata. El fármaco adicional se puede incorporar en la matriz de liberación controlada junto con el opioide; se puede incorporar como capa de liberación controlada o capa de liberación inmediata separada; o se puede incorporar en forma de polvo, granulado, etc., en una cápsula de gelatina con los productos extruidos que pueden obtenerse mediante el procedimiento de la presente invención.

20 En la siguiente tabla se proporcionan las cantidades porcentuales adecuadas para los ingredientes preferidos, en base al peso total de los ingredientes especificados:

	Intervalo			
	típico	preferido	más preferido	el más preferido
copolímero de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro insoluble en agua	5 a 66	15 a 50	20 a 45	25 a 45
agente activo*	hasta 60	5 a 55	5 a 50	10 a 45
copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua	0 a 85	5 a 75	5 a 60	5 a 45
plastificante	0 a 30	0 a 25	3 a 25	3 a 20
lubricante	0 a 25	0 a 25	0 a 20	0 a 15

* en las formulaciones de placebo para ensayos o trabajos de desarrollo, la cantidad de agente activo puede ser 0%.

25 Para producir multiparticulados en el marco de un conjunto de especificaciones predeterminadas también se pueden emplear otros aditivos. Los agentes de voluminosidad, por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio, son excipientes farmacéuticos ampliamente utilizados, y en la presente invención se pueden utilizar para modificar las tasas de liberación y/o la liberación total. También se pueden considerar otros agentes modificadores de la liberación para modular la tasa de liberación y/o mejorar la liberación total.

Los ingredientes se mezclan y se extruyen en estado fundido. En la patente WO 9614058 se proporcionan detalles de tales procedimientos.

30 Para la presente invención, se prefiere emplear una extrusora de doble husillo. En algunas realizaciones, la materia prima en forma de una mezcla en polvo se alimenta mediante un alimentador al primer segmento del cilindro de extrusión, preferiblemente a una temperatura relativamente baja (por ejemplo 10-20°C), para asegurar el flujo constante de material a los cilindros de alta temperatura.

35 El alimentador proporciona una corriente uniforme del material a la extrusora. La consistencia es deseable ya que las velocidades de alimentación irregulares y variables pueden producir multiparticulados con unas propiedades físicas, tales como la densidad y la porosidad, variadas.

En otras realizaciones, por ejemplo cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero, p. ej. Eudragit NE 30 D o Eudragit NE 40 D, la materia prima primeramente se puede granular en húmedo y secar, y luego alimentar a la extrusora en forma de gránulos o polvo secos.

40 La extrusora preferida se diseña con doble husillo, y puede tener husillos que giren en el mismo sentido o en sentido opuesto, para las tareas de transporte, mezclado y compresión de la mezcla, así como para proporcionar energía mecánica. La extrusora se equipa con medios de calentamiento y medios de enfriamiento, según se requiera. Los husillos, que realizan una parte significativa de este procedimiento de extrusión en estado fundido, se construyen

con pequeños elementos diferentes. El procedimiento de mezclado y amasado se puede alterar significativamente cambiando el tipo, la longitud y la configuración de los elementos de los husillos. Los tiempos de residencia cortos y las fuerzas de cizallamiento entre moderadas y bajas contribuyen a un tratamiento seguro y a un producto estable, incluso con fármacos sensibles al calor.

- 5 Las velocidades de rotación de los husillos pueden jugar un papel importante en la calidad de los multiparticulados producidos. Las velocidades de rotación altas, sin una compensación apropiada de la tasa de alimentación, pueden producir multiparticulados de alta porosidad con una tasa de liberación del fármaco variable. Por otro lado, la velocidad de rotación lenta de los husillos provoca unos tiempos de residencia innecesariamente largos. Es deseable que haya un generador de vacío conectado al cilindro de la extrusora, para retirar el aire y la humedad residual atrapados en el interior del material plastificado y producir, de este modo, multiparticulados densos idealmente de baja porosidad.

El cabezal de extrusión se diseña típicamente para producir múltiples hebras de diámetro fijo, por ejemplo 1,0 mm. Para adecuarse a una especificación predeterminada, se puede cambiar el número, la forma y el diámetro de los orificios.

- 15 Además de la velocidad de los husillos, los otros parámetros principales que tienen influencia son el par de torsión del husillo, la temperatura individual del cilindro, y la presión y temperatura del cabezal de extrusión.

La mezcla se corta a medida que emerge bajo presión por los orificios del cabezal de la matriz de la extrusora en forma de una mezcla fluida. Mediante la optimización apropiada de las condiciones, así como con multiparticulados generalmente cilíndricos, es posible obtener fácilmente multiparticulados esféricos.

- 20 Los multiparticulados se pueden dividir en dosis unitarias, de tal modo que cada dosis unitaria individual incluya una dosis de fármaco para su administración a un mamífero, preferiblemente a un paciente humano.

- Para el fármaco preferido, la oxycodona o una sal de la misma, preferiblemente el clorhidrato, una dosis adecuada del agente activo es 5 a 400 mg, especialmente 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg o 160 mg de dosis unitarias. Al respecto, una dosis unitaria contiene una cantidad eficaz del agente terapéuticamente activo para producir en el paciente el alivio y/o la analgesia del dolor. La dosis de oxycodona administrada a un paciente varía a consecuencia de numerosos factores, que incluyen el peso del paciente, la tolerancia, la severidad del dolor, el estado metabólico y la naturaleza de cualquier otro agente terapéutico que se esté administrando.

- Los multiparticulados resultantes se pueden emplear como relleno de una cápsula. Por lo tanto, la presente descripción proporciona una cápsula adecuada para la dosificación una vez o dos veces al día. Se pueden proporcionar otras formas de dosificación de la formulación de liberación controlada.

- En un aspecto preferido, los multiparticulados se introducen en cápsulas de gelatina, cada una de las cuales contiene una dosis unitaria. El peso del relleno en la cápsula está preferiblemente en el intervalo de 80 a 500 mg, más preferiblemente de 120 a 500 mg. En una variante de este aspecto, las dosis unitarias de multiparticulados se pueden incorporar en otras formulaciones sólidas de dosificación farmacéutica, por ejemplo utilizando compresión o moldeado o conformado en comprimidos, o conformando el producto extruido en forma de supositorio.

Las cápsulas preferidas, u otras formas de dosis unitaria de esta descripción, se diseñan preferiblemente para su administración a intervalos de aproximadamente 12 ó 24 horas.

- Un fármaco preferido para su inclusión en los multiparticulados es la oxycodona o una sal de la misma, preferiblemente el clorhidrato. Una forma de dosis unitaria adecuada para una dosificación de 12 horas, adecuadamente tiene entonces una tasa de disolución de oxycodona *in vitro*, cuando se mide mediante el método de paletas USP (véase la Farmacopea de EE.UU. XXII, 1990) a 100 rpm en 900 ml de un tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C, de entre 12,5 y 42,5% (en peso) de oxycodona liberada después de 1 hora, entre 25 y 56% (en peso) de oxycodona liberada después de 2 horas, entre 45 y 75% (en peso) de oxycodona liberada después de 4 horas y entre 55 y 85% (en peso) de oxycodona liberada después de 6 horas. Por otra parte, se prefiere que el nivel plasmático máximo de oxycodona obtenido *in vivo* se produzca entre 2 y 4,5 horas después de la administración de la forma de dosificación.

En la patente WO 9310765 se proporciona más información sobre las características deseables para tales formulaciones de oxycodona.

- Como alternativa, las cápsulas u otras formas de dosis unitarias de esta descripción se diseñan para su administración a intervalos de aproximadamente 24 horas. Para este fin, la forma de dosis unitaria tiene adecuadamente una tasa de disolución de oxycodona *in vitro*, cuando se mide mediante el método de cesta USP a 100 rpm en 900 ml de un tampón acuoso a un pH entre 1,6 y 7,2 a 37°C, de 0% a aproximadamente 40% a 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a 4 las horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor que aproximadamente 50% a las 24 horas. Por otra parte, se

prefiere que el nivel plasmático máximo de oxycodona obtenido *in vivo* se alcance entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario de la forma de dosificación.

En la patente WO 02087512 se proporciona más información sobre las características deseables para tales formulaciones de oxycodona.

- 5 En una variante, la presente descripción proporciona unas dosis unitarias que contienen un opioide y un antagonista de los opioides eficaces para evitar la manipulación indebida. Al respecto, se hace referencia a la patente WO 0313433. En particular, la dosis unitaria puede contener oxycodona y naltrexona.

10 Con este fin, la presente descripción proporciona unos multiparticulados extruidos en estado fundido de un opioide, tal como la oxycodona, y unos multiparticulados extruidos en estado fundido de un antagonista de los opioides, tal como la naltrexona. En una formulación preferida, los multiparticulados de antagonistas no liberan el antagonista en la administración convencional, y tienen, por ejemplo, un recubrimiento no liberable. Preferiblemente, ambas poblaciones de opioides y antagonistas de los opioides son visual y físicamente idénticas.

15 Un aspecto importante de esta descripción es una cápsula con un relleno de dosis unitaria de menos de 500 mg, que comprende hasta aproximadamente 350 mg de multiparticulados de oxycodona y hasta aproximadamente 200 mg de multiparticulados de antagonista de la oxycodona inviolables. Por ejemplo, puede haber de 120 a 300 mg de multiparticulados de oxycodona y de 125 a 175 mg de multiparticulados de antagonista de la oxycodona inviolables.

Compendio de los dibujos

En la siguiente sección experimental se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra el cabezal de la matriz de una extrusora de fusión.

- 20 La Figura 2 muestra una cortadora rotativa para su uso con el cabezal de la matriz de la Figura 1.

Las Figuras 3 a 5 muestran los productos del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3, respectivamente.

Ejemplos de la invención

25 De acuerdo con el novedoso procedimiento de corte de la presente invención, el producto extruido emerge de los doce orificios del cabezal de la matriz mostrados en la Figura 1 de una extrusora Leistritz Micro 18. Como se muestra en la Figura 2, para cortar la mezcla extruida a medida que emerge bajo presión por los orificios de la placa de la matriz estando todavía reblandecida se utiliza una cortadora rotativa con dos cuchillas. Las cuchillas barren la superficie del cabezal de la matriz para pasar por los orificios. A medida que los multiparticulados extruidos cortados se expanden y se enfrían, tienden a formar superficies redondeadas.

Se emplearon las siguientes formulaciones.

Material	Ejemplos (% en peso/peso)		
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Lactosa anhidra	25,0	8,23	10,0
Eudragit RS PO	56,25	74,90	37,0
Alcohol estearílico	6,25		10,0
Ácido esteárico	12,5		6,0
Eudragit NE 40 D			37,0
Citrato de trietilo		8,23	
PEG 6000		4,94	
Estearato de magnesio		3,70	
Total	100	100	100
Comentario	Corte de la superficie con éxito bueno.	Corte de la superficie con éxito muy bueno.	Corte de la superficie con éxito muy bueno.

- 30 Mediante el ajuste apropiado de las condiciones, no hubo problemas para obtener multiparticulados casi esféricos (véanse las Figuras 3 a 5).

REIVINDICACIONES

- 1.- Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico extruido de liberación controlada que utiliza una extrusora de fusión,
- 5 en donde la extrusora de fusión comprende una matriz con un cabezal que soporta una placa en la que están situados unos orificios,
- y una cortadora adyacente al cabezal de la matriz,
- y en donde la cortadora corta la mezcla extruida a medida que emerge bajo presión por los orificios de la placa de la matriz estando todavía reblandecida, en donde durante el corte se dirige una corriente de aire a temperatura reducida hacia la zona de la superficie del cabezal de la matriz, y la tasa de extrusión y la velocidad de la cuchilla de la cortadora se ajustan para proporcionar multiparticulados de forma esférica.
- 10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cortadora es una cortadora rotativa con dos cuchillas diametralmente opuestas.
- 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho producto farmacéutico extruido comprende un copolímero de poli(etacrilato de etilo, metacrilato de metilo) neutro.
- 15 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la superficie exterior del cabezal de la matriz está revestida con un material antiadherente, preferiblemente PTFE.

Figura 1

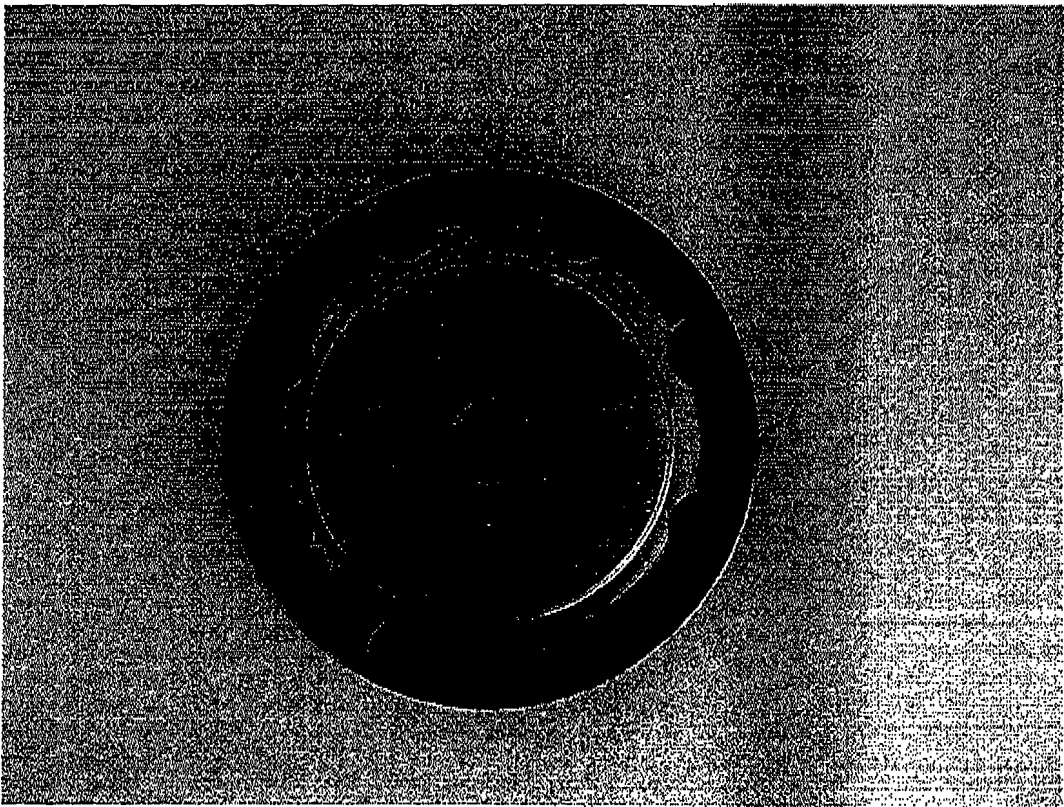


Figura 2



Figura 3

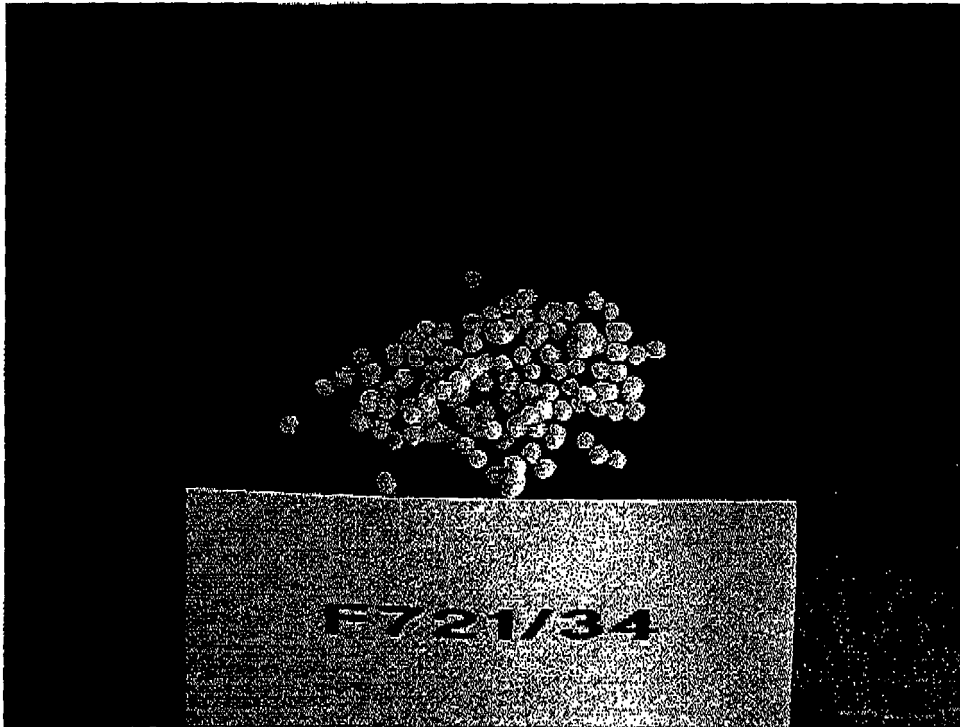


Figura 4

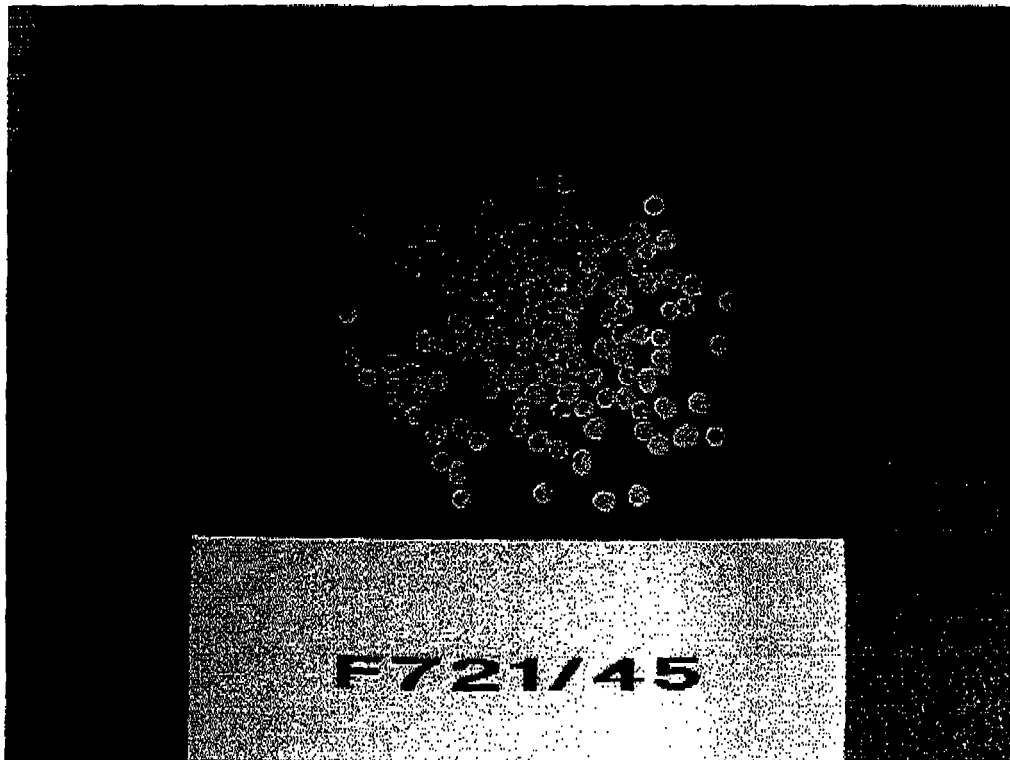


Figura 5

