

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 196**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2010 PCT/GB2010/000910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10128300**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2010 E 10718263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2427177**

54 Título: **Composición para la administración sostenida de fármacos que comprende aglutinante geopolimérico**

30 Prioridad:

08.05.2009 SE 0900626
08.02.2010 SE 1000117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2018

73 Titular/es:

EMPLICURE AB (100.0%)
Virdings allé 32B
754 50 Uppsala , SE

72 Inventor/es:

ENGQVIST, HÅKAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 673 196 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

Composición para la administración sostenida de fármacos que comprende aglutinante geopolimérico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas nuevas, no susceptibles de abuso (sistemas de administración de fármacos; DDS) que proporcionan la liberación controlada de ingredientes farmacéuticos activos (API), tales como analgésicos opioides, en por ejemplo, el tracto gastrointestinal. La invención también se refiere a procedimientos de fabricación de dichos DDS.

Antecedentes

10 El listado o discusión de un documento aparentemente publicado previamente en esta especificación no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

Los opioides se usan ampliamente en medicina como analgésicos, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con dolor intenso, dolor crónico o para controlar el dolor después de la cirugía. De hecho, actualmente se acepta que, en la paliación de un dolor más intenso, no existen agentes terapéuticos más eficaces.

15 El término "opioide" se usa por lo general para describir una API que activa receptores opioides, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opioides:

(a) alcaloides de opio de origen natural. Estos incluyen morfina y codeína;

20 (b) compuestos que son similares en su estructura química a los alcaloides del opio de origen natural. Estos llamados semisintéticos se producen por modificación química de este último e incluyen los de tipo de diamorfina (heroína), oxycodona e hidrocodona; y

(c) compuestos verdaderamente sintéticos como el fentanilo y la metadona. Tales compuestos pueden ser completamente diferentes en términos de sus estructuras químicas a los compuestos de origen natural.

De las tres clases principales de receptores opioides (μ , κ y δ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opioides se derivan principalmente del agonismo en el receptor μ .

25 Los analgésicos opioides se usan para tratar el dolor crónico grave del cáncer terminal, a menudo en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), así como el dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de la cirugía). Además, su uso está aumentando en el tratamiento del dolor crónico no maligno.

30 El tratamiento óptimo del dolor crónico requiere cobertura permanente. A este respecto, a los pacientes con cáncer que requieren opiáceos generalmente se les administran opiáceos de liberación lenta (morfina de liberación lenta, oxycodona o cetobemidona o fentanilo transdérmico). Los DDS que son capaces de proporcionar una liberación sostenida de tales API permiten al paciente obtener esta analgesia de referencia con un número mínimo de dosis por día. Esto, a su vez, mejora el cumplimiento del paciente y minimiza la interferencia con el estilo de vida del individuo y, por lo tanto, con la calidad de vida.

35 Los DDS de fentanilo transdérmico comprenden parches (por ejemplo, DURAGESIC®) que se aplican a la piel para liberar ese potente analgésico opioide, que se absorbe lentamente a través de la piel hacia la circulación sistémica. El dolor se puede aliviar durante hasta tres días a partir de una sola aplicación de parche.

40 Sin embargo, tales parches no proporcionan un nivel de API constante en plasma durante todo el período de aplicación. Este defecto es una consecuencia inevitable del hecho de que la administración transdérmica de fentanilo da lugar a la formación de un depósito de fentanilo en el tejido de la piel. Las concentraciones en suero de fentanilo aumentan gradualmente después de la aplicación inicial de un parche, generalmente nivelarse entre 12 y 24 horas antes de alcanzar un punto de saturación, después de lo cual la absorción de API permanece relativamente constante, con alguna fluctuación, durante el resto del período de aplicación de 72 horas.

45 Adicionalmente, en primer lugar, en el diseño de DDS de liberación sostenida con API extremadamente potentes, tales como opioides, debe eliminarse el riesgo de "descarga de dosis" a la vista del riesgo de efectos secundarios graves y, en ocasiones, letales. En segundo lugar, un problema perenne con analgésicos opioides potentes tal como el fentanilo es el abuso por parte de los adictos a las drogas. Los adictos normalmente abusan de los DDS por uno o más de los siguientes procedimientos:

50 (i) extracción de una gran cantidad de API de ese DDS usando ácido y/o alcohol en la solución, que luego se inyecta por vía intravenosa. Con la mayoría de los DDS comercialmente disponibles, esto se puede hacer con relativa facilidad, lo que los hace inseguros o "que se pueden abusar";

- (ii) calentamiento (y luego fumar);
- (iii) trituración del comprimido (y luego inhalar); y/o
- (iv) en el caso de un parche, hacer un té (y luego beber).

5 Por lo tanto, existe una clara necesidad clínica no satisfecha de un DDS eficaz que sea capaz de tratar, por ejemplo, dolor severo a través de una liberación sostenida de API (tal como analgésicos opioides), mientras que al mismo tiempo se minimiza la posibilidad de descarga de dosis y/o abuso por adictos.

Las cerámicas son cada vez más útiles para el mundo médico, en vista del hecho de que son duraderas y suficientemente estables para resistir el efecto corrosivo de los fluidos corporales.

10 Por ejemplo, los cirujanos usan materiales biocerámicos para reparar y reemplazar caderas humanas, rodillas y otras partes del cuerpo. La cerámica también se usa para reemplazar las válvulas cardíacas enfermas. Cuando se usan en el cuerpo humano como implantes o incluso como revestimientos para reemplazos de metal, los materiales cerámicos pueden estimular el crecimiento óseo, promover la formación de tejido y proporcionar protección contra el sistema inmune. Las aplicaciones dentales incluyen el uso de cerámica para implantes dentales y aparatos ortopédicos.

15 También se sabe que las cerámicas son de uso potencial como agentes de carga o portadores en DDS de liberación controlada. Véase, por ejemplo, los documentos EP 947 489 A, US 5,318,779, WO 2008/118096, Lasserre and Bajpai, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 15, 1 (1998), Byrne and Deasy, *Journal of Microencapsulation*, 22, 423 (2005) y Levis and Deasy, *Int. J. Pharm.*, 253, 145 (2003).

20 En particular, Rimoli et al, *J. Biomed. Mater. Res.*, 87A, 156 (2008), la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2006/0165787 y las Solicitudes de Patente Internacional WO 2006/096544, WO 2006/017336 y WO 2008/142572 divulgan diversas sustancias cerámicas para la liberación controlada de API, con los dos últimos documentos dirigidos completos o en parte a los analgésicos opioides, con la resistencia al abuso impartida por la resistencia mecánica de las estructuras cerámicas.

25 Los procedimientos empleados en estos documentos implican por lo general la incorporación de API en materiales cerámicos porosos preformados que comprenden, por ejemplo, halloysita porosa, caolín, óxido de titanio, óxido de zirconio, óxido de escandio, óxido de cerio y óxido de itrio. A este respecto, la carga de API por lo general comprende inmersión, extrusión-esferonización y/o criopelletización en la técnica anterior. Los portadores de cerámica también se mezclan opcionalmente con excipientes tradicionales para formar comprimidos o similares. Se sabe que es difícil infundir fármaco en una estructura cerámica porosa preformada. De hecho, en el caso de los opiáceos, se considera que tal metodología de incorporación de API no permitirá la carga de suficiente API para proporcionar dosis apropiadas para el manejo eficaz del dolor terapéutico, durante un tiempo prolongado, dado que la infusión de API en los poros preformados es una cosa difícil de hacer

30

En el documento WO 2008/142572, los fármacos se incorporan durante la formación de un portador cerámico usando materiales cerámicos unidos químicamente, tales como aluminato de calcio o silicato de calcio. Aunque esto conduce a una mayor cantidad de incorporación de fármaco que el caso típico de los materiales cerámicos preformados, la resistencia mecánica y la estabilidad química de las estructuras cerámicas descritas en el documento WO 2008/142572 es, en términos relativos, limitada, especialmente en condiciones ácidas.

35

Existe de este modo una necesidad clínica actualmente insatisfecha de un DDS que imparta una liberación sostenida de API potentes durante períodos de tiempo prolongados combinados con un bajo riesgo de descarga de dosis y/o desviación de fármacos (abuso).

40

Divulgación de la invención

Según la invención, se proporciona un DDS de liberación sostenida en el que un API, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un aglutinante geopolimérico, preferiblemente durante la formación del último, a los que se hace referencia en adelante como DDS. "los DDS de la invención".

45 El término "liberación sostenida" se emplea en este documento como sinónimo del término "liberación controlada", y la persona experta entenderá que incluye los DDS que proporcionan, y/o están adaptados para proporcionar, una liberación "sostenida", "prolongada" y/o "extendida" de API (en la que API se libera a una velocidad suficientemente retrasada para producir una respuesta terapéutica durante un período de tiempo requerido).

50 El término "geopolímero" se entenderá por los expertos en el arte que incluye o significa cualquier material seleccionado de la clase de materiales de aluminosilicato sintéticos o naturales que pueden formarse por reacción de un material precursor de aluminosilicato (preferiblemente en forma de un polvo) con un líquido acuoso alcalino (por ejemplo, solución), preferiblemente en presencia de una fuente de sílice.

Se entenderá que el término "fuente de sílice" incluye cualquier forma de óxido de silicio, tal como SiO_2 , que incluye un silicato. El experto en el arte apreciará que la sílice se puede fabricar de varias formas, que incluyen vidrio, cristal, gel, aerogel, sílice pirógena (o sílice pirogénica) y sílice coloidal (por ejemplo, Aerosil).

5 Los materiales precursores de aluminosilicato apropiados son por lo general (pero no necesariamente) cristalinos en su naturaleza incluyen caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolitas, illita, preferiblemente zeolita deshidroxilada, halloysita o caolín y, más preferiblemente, metacaolín (esto es, caolín deshidroxilado). La deshidroxilación (de, por ejemplo, caolín) se realiza preferiblemente por calcinación (esto es, calentamiento) de aluminosilicato hidroxilado a temperaturas superiores a 400 °C. Por ejemplo, el metacaolín se puede preparar como lo describen Stevenson and Sagoe-Crentsil in J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005) and Zoulgami et al in Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002), y/o como se describe en lo que sigue. El aluminosilicato deshidroxilado también se puede fabricar por condensación de una fuente de sílice y un vapor que comprende una fuente de alúmina (por ejemplo, Al_2O_3).

Los materiales precursores también se pueden fabricar usando procedimientos de sol-gel, que por lo general conducen a precursores de aluminosilicato en polvo amorfo (o parcialmente cristalino) de tamaño nanométrico, como se describe en Zheng et al in J. Materials Science, 44, 3991-3996 (2009).

15 Si se proporciona en forma de un polvo, el tamaño de grano de las partículas precursoras de aluminosilicato está por debajo desde aproximadamente 500 μm , preferiblemente por debajo desde aproximadamente 100 μm , más preferiblemente por debajo desde aproximadamente 30 μm .

20 En la formación de materiales geopolímeros, tales materiales precursores se pueden disolver en una solución alcalina acuosa, por ejemplo con un valor de pH de al menos aproximadamente 12, tal como al menos aproximadamente 13. Las fuentes apropiadas de iones hidróxido incluyen bases inorgánicas fuertes, tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, Ba, Mg o, más preferiblemente, Ca o, especialmente Na o K, o combinaciones de los mismos) (por ejemplo, hidróxido de sodio). La relación molar de catión metálico a agua puede variar entre aproximadamente 1: 100 y aproximadamente 10: 1, preferiblemente entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 1: 2.

25 Una fuente de sílice (por ejemplo, un silicato, tal como SiO_2 se añade preferiblemente a la mezcla de reacción por algún medio. Por ejemplo, el líquido acuoso alcalino puede comprender SiO_2 , formando lo que a menudo se denomina vidrio soluble, es decir, una solución de silicato de sodio. En tales casos, la cantidad de SiO_2 a agua en el líquido es preferiblemente de hasta aproximadamente 2: 1, más preferiblemente de hasta aproximadamente 1: 1, y más preferiblemente de hasta aproximadamente 1: 2. El líquido acuoso también puede contener opcionalmente aluminato de sodio.

30 Se puede añadir alternativamente silicato (y/o alúmina) al material de precursor de aluminosilicato opcionalmente en polvo, preferiblemente como sílice de humo (microsilíce, sílice AEROSIL®). La cantidad que se puede añadir es preferiblemente de hasta aproximadamente 30 % en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 5 % en peso del precursor de aluminosilicato.

35 La presencia de iones hidróxido libres en esta mezcla alcalina intermedia, hace que se disuelvan los átomos de aluminio y silicio del (de los) material (es) fuente. Los materiales de geopolímero pueden entonces formarse permitiendo que la mezcla resultante fragüe (se cure o se endurezca), durante cuyo procedimiento los átomos de aluminio y silicio de los materiales fuente se reorientan para formar un material geopolimérico duro (y al menos en gran parte) amorfo. El curado se puede realizar a temperatura ambiente, a temperatura elevada o a temperatura reducida, por ejemplo a aproximadamente o justo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 40 40 aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C (por ejemplo 50 °C), tal como alrededor de 40 °C) El endurecimiento también se puede realizar en cualquier atmósfera, humedad o presión (por ejemplo, bajo vacío o de otro modo). La red polimérica inorgánica resultante es en general un gel de aluminosilicato tridimensional altamente coordinado, con las cargas negativas en sitios tetraédricos de Al^{3+} equilibrado en carga por cationes de metal alcalino.

45 A este respecto, en una realización preferida, el DDS se puede formar mezclando un polvo que comprende el precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso (por ejemplo, solución) que comprende agua, una fuente de iones hidróxido como se describe anteriormente y la fuente de sílice (por ejemplo, silicato), para formar una pasta. La proporción del líquido al polvo está preferiblemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 10 (p/p).

55 En el procedimiento para la formación de DDS de la invención, se puede añadir API al geopolímero preformado, pero preferiblemente se incluye en el aglutinante geopolímero durante la formación de este último. De este modo, el líquido acuoso alcalino puede contener API, preferiblemente hasta aproximadamente 30 % en peso, más preferiblemente hasta aproximadamente 10 % en peso, calculado sobre la suma de todos los ingredientes que se incluyen en ese líquido. Alternativamente, se puede añadir API al componente precursor de aluminosilicato antes de mezclar con el líquido alcalino acuoso. La cantidad de API añadida al componente precursor puede ser de hasta aproximadamente 70 % en peso, y preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 % en peso, del peso total de polvo.

El curado se puede realizar permitiendo que la pasta se endurezca en cualquier forma dada, por ejemplo, bloques, pellas, pellas o un polvo.

A este respecto, la pasta se puede transferir a moldes y dejarse fraguar como pellas/pellas o alternativamente (por ejemplo, preferiblemente) pellas/pellas se pueden fabricar usando una técnica de extrusión-esferonización apropiada. En este documento, la pasta formada (polvo y mezcla líquida) se puede extruir a través de un orificio. El tamaño del orificio puede ser desde aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 30 mm, preferiblemente desde aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 1 mm. El extruido formado se puede colocar entonces en un esferonizador, que es por lo general un cilindro hueco vertical con un disco giratorio horizontal ubicado en el interior. Cuando se hila el disco, el producto extruido se rompe en longitudes uniformes y se conforma gradualmente en pellas esféricas, que luego pueden dejarse endurecer como se describe en este documento anteriormente.

Los tamaños de pellas/pellas apropiados están en el intervalo desde aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 3,0 mm (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mm, tal como aproximadamente 1,7 mm), y preferiblemente aproximadamente 0,1 mm (por ejemplo, aproximadamente 0,2 mm) a aproximadamente 1,6 mm (por ejemplo, aproximadamente 1,5 mm), tal como aproximadamente 1 mm.

Los DDS de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticos comúnmente empleados. Los excipientes apropiados incluyen sustancias inactivas que normalmente se usan como portador para los API en medicamentos. Los excipientes apropiados también incluyen aquellos que se emplean en las técnicas farmacéuticas para acumular DDS que emplean API muy potentes, para permitir una dosificación conveniente y precisa. Alternativamente, los excipientes también se pueden emplear en procedimientos de fabricación de los DDS de la invención para ayudar en el manejo del API en cuestión.

A este respecto, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen partículas de carga, mediante las cuales se incluyen partículas que no toman parte en la reacción química durante la cual se forma el DDS geopolimérico basado en aglutinante de la invención. Tales partículas de carga se pueden añadir como lastre y/o pueden proporcionar funcionalidad al DDS. Los ejemplos no limitantes incluyen: dióxido de circonio y sulfato de bario para aumentar la radioopacidad, que se puede añadir al DDS partículas más pequeñas (por ejemplo, molidas) de acuerdo con la presente invención (incluido el API). Los DDS de acuerdo con la invención pueden comprender de este modo partículas que comprenden:

(i) agentes de carga inertes, tales como las mencionadas anteriormente;

(ii) DDS que incluye API; y/o

(iii) otras partículas cerámicas porosas cargadas con API (por ejemplo, para liberación sostenida) unidas por geopolímero.

Los DDS de la invención se pueden moler alternativamente en un polvo fino, preferiblemente con un tamaño de grano en polvo por debajo desde aproximadamente 100 μm , y más preferiblemente por debajo desde aproximadamente 20 μm . La molienda se realiza opcionalmente usando molienda de bolas, molienda de bolas planetarias, molienda por chorro o una combinación de las mismas. La cantidad de partículas de carga añadida puede ser de hasta aproximadamente 80 % en peso, preferiblemente hasta aproximadamente 40 % en peso del peso del precursor de aluminosilicato.

El precursor líquido o de aluminosilicato alcalino también puede contener opcionalmente agentes de carga, pirógenos, agentes de dispersión o agentes gelificantes para controlar la reología o la cantidad de líquido en el geopolímero. La cantidad total de tales excipientes está limitada a aproximadamente el 20 % en peso del peso total del precursor y el líquido combinados. Los ejemplos no limitantes de tales excipientes incluyen ácidos policarboxílicos, celulosa, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, almidón, ácido nitrilotriacético (NTA), ácidos poliacrílicos, PEG, sorbitol, manitol y combinaciones de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen carbohidratos y sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, fosfatos de calcio, carbonato de calcio. Tales materiales adicionales se añaden preferiblemente al componente precursor de aluminosilicato. También se pueden añadir silicato de calcio y aluminato de calcio al componente precursor de aluminosilicato.

Los DDS de la invención también pueden comprender agentes formadores de película. El término "agente formador de película" se refiere a una sustancia que es capaz de formar una película sobre (o dentro), o recubrimiento sobre otra sustancia (que puede estar en forma de partículas).

Se prefiere que el agente formador de película sea un material que sea capaz de proporcionar un recubrimiento de liberación sostenida, de liberación retardada o, preferiblemente, de liberación entérica (esto es, un material de recubrimiento entérico). Las sustancias que son capaces de proporcionar un recubrimiento entérico son de este modo las que se pueden emplear en DDS perorales como barrera para evitar o minimizar la liberación de API antes de que tales DDS lleguen al intestino delgado.

A este respecto, se prefiere que el agente formador de película sea un polímero. Ejemplos de polímeros que se pueden emplear como agentes formadores de película incluyen, sin limitación: polímeros de alquilcelulosa (por ejemplo, polímeros de etilcelulosa) y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico alquilamida, poli (metacrilato de metilo), poli (ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli (metacrilato de metilo), copolímero de poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli (ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo). El polímero también puede ser una mezcla de polímeros. Por lo general, el peso molecular (promedio ponderado y/o promedio numérico) del polímero es de 1.000 a 10.000.000, de 10.000 a 1.000.000, preferiblemente de 50.000 a 500.000 g/mol, según se mide por cromatografía de permeación en gel.

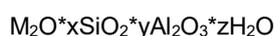
Los polímeros preferidos incluyen los polímeros de alquil celulosa y polímeros acrílicos descritos en este documento.

Preferiblemente, el agente formador de película comprende un polímero que exhibe carácter aniónico y/o es débilmente ácido (por ejemplo, que tiene un pH inferior a 7, y preferiblemente inferior a 5).

El polímero más preferido incluye el comercializado bajo la marca comercial Kollicoat®. Kollicoat® comprende un copolímero derivado de ácido metacrílico y acrilato de etilo. Kollicoat® MAE 30 DP (BASF) es un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (1:1) y está disponible como una dispersión acuosa o polvo. Otros polímeros que se pueden mencionar incluyen los comercializados con la marca registrada Eudragit®, que son polímeros metacrílicos neutros con grupos ácidos o alcalinos.

Los DDS de la invención también pueden comprender un material de ayuda a la peletización. Un material auxiliar de peletización se puede definir como un material que es capaz de controlar la distribución de líquido de granulación a través de la masa de polvo húmedo durante la peletización y modificar las propiedades reológicas en la mezcla. Los materiales auxiliares de peletización apropiados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y, preferiblemente, celulosa microcristalina. Si está presente, el material auxiliar de peletización se emplea preferiblemente en una cantidad de entre 0,5 y 50 % en peso basado en el peso total del DDS. Un intervalo preferido es de 1 a 20 %, tal como desde aproximadamente 2,0 a aproximadamente 12 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) en peso.

Después del endurecimiento, el DDS puede contener mineral de aluminosilicato sin reaccionar pero consiste esencialmente en un aglutinante geopolimérico con la composición general:



en la que

M es un catión de metal alcalino, preferiblemente Na o K;

x está en el intervalo de 0,1-300, preferiblemente 1-50;

y está en el intervalo de 0,1-100, preferiblemente 0,5-10; y

z está en el intervalo de 0,1-100, preferiblemente 1-20.

Los API que se pueden emplear en los DDS de la invención preferiblemente incluyen sustancias de diversas clases farmacológicas, por ejemplo, agentes antibacterianos, antihistamínicos y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasitarios, antivirales, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas o tricomonocideos, analgésicos, agentes anti ansiedad, anticoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antiglaucomatosos, antipalúdicos, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes antiobesidad, antipsicóticos, antihipertensivos, agentes de trastorno autoinmunes, agentes antiimpotencia, agentes antiparkinsonianos, agentes contra el Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, agentes antiulcerosos, agentes hipoglucemiantes, broncodilatadores, agentes del sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, agentes que actúan contra la dislipidemia, citostáticos, diuréticos, germicidas, bloqueadores de H₂, agentes hormonales, agentes antihormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, relajantes musculares, contractantes musculares, energizantes físicos, sedantes, simpaticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos electrolíticos, vitaminas, uricosúricos, glucósidos cardíacos, inhibidores de la salida de membrana, inhibidores de la proteína de transporte de membrana, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes de formación de imágenes, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, vacunas y oligoelementos minerales. Otras sustancias API incluyen inhibidores de la bomba de protones.

5 Los API que se pueden emplear en DDS de la invención preferiblemente incluyen aquellos que están abiertos al potencial de abuso, tales como aquellos que son útiles en el tratamiento del dolor agudo o crónico, trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), ansiedad y trastornos del sueño., así como las hormonas del crecimiento (por ejemplo, eritropoyetina), esteroides anabólicos, etc. El experto puede encontrar una lista completa de sustancias de las que se puede potencialmente abusar, por ejemplo en el enlace web <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>.

10 Los API no opioides que se pueden mencionar específicamente incluyen psicoestimulantes, tales como modafinilo, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina e hidroxianfetamina y, más preferiblemente, metilfenidato; benzodiazepinas, como bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clotiazepam, clozapepam, delorazepam, estazolam, fludiazepam, flurazepam, halazepam, haloxazepam, ketazolam, lormetazepam, medazepam, nimetazepam, nordiazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam y, más preferiblemente, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam y triazolam; y otros sedantes no benzodiazepínicos (por ejemplo, hipnóticos de acción corta), tales como zaleplon, zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

15 Los DDS de la invención también pueden encontrar utilidad en la formulación de API donde la trituración de un comprimido puede poner al paciente en riesgo o puede aumentar el riesgo de efectos adversos y/o un sabor desagradable. Es decir, los API donde es deseable evitar uno o más de los siguientes:

- i) un comprimido masticado antes de ser tragado;
- ii) destrucción accidental durante el paso a través del tracto gastrointestinal;
- 20 iii) liberación del contenido de API como consecuencia de la ingesta concomitante de, por ejemplo, bebidas alcohólicas, que pueden destruir la funcionalidad de liberación controlada del DDS; y/o
- iv) alteración ex vivo, es decir, aplastamiento por abuso posterior (véase más adelante), o para facilitar la deglución posterior, que puede dar como resultado la destrucción de la funcionalidad del API formulado.

25 Tales API serán bien conocidas para la persona experta, pero también se pueden encontrar, por ejemplo, en el enlace web <http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf>. Tales API incluyen aquellas que se usan para el tratamiento de una variedad de trastornos donde los DDS de liberación lenta son beneficiosos, incluidos los API que se emplean en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, insuficiencia cardíaca), diabetes, asma, trastornos del CNS y trastornos urogenitales, así como también antibióticos.

30 Sin embargo, las API preferidas que se pueden emplear en los DDS de la invención incluyen analgésicos opioides. El experto en el arte entenderá que el término "analgésico opioide" incluye cualquier sustancia, ya sea de origen natural o sintética, con propiedades opioides o similares a la morfina y/o que se une a los receptores opioides, particularmente el receptor opioide μ , teniendo al menos actividad agonista parcial, por lo tanto capaz de producir un efecto analgésico. Los problemas de la manipulación potencial de DDS y la extracción de API por los adictos a las drogas son particularmente importantes con los opiáceos.

35 Los analgésicos opioides que se pueden mencionar incluyen derivados del opio y los opiáceos, incluidos los fenantrenos de origen natural en opio (tales como morfina, codeína, tebaína y aductos Diels-Alder de los mismos) y derivados semisintéticos de los compuestos de opio (tales como diamorfina, hidromorfona), oximorfona, hidrocodona, oxicodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodona, dihidrocodona, metopón, normorfina y N-(2-feniletil)normorfina). Otros analgésicos opioides que se pueden mencionar incluyen compuestos completamente sintéticos con propiedades opioides o parecidas a la morfina, que incluyen derivados de morfina (tales como racemorfan, levorfanol, dextrometorfano, levallorfan, ciclorfan, butorfanol y nalbufina); derivados de benzomorfan (tales como ciclazocina, pentazocina y fenazocina); fenilpiperidinas (tales como petidina (meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, piminodina, etoheptacina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), difenoxilato y loperamida), fenilheptaminas o compuestos de "cadena abierta" (tales como metadona, isometadona, propoxifeno y clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM)); derivados de difenilpropilamina (tales como dextromoramida, piritramida, bezitramida y dextropropoxifeno); agonistas/antagonistas mixtos (tales como buprenorfina, nalorfina y oxilorfano) y otros opioides (tal como tilidina, tramadol y dezocina). Otros analgésicos opioides que se pueden mencionar incluyen alilprodina, bencilmorfina, clonitaceno, desomorfina, diampromida, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltilambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, lofantanol, meptazinol, metazocina, mirofina, narceína, norpipanona, papvretum, fenadoxona, fenomorfan, fenoperidina y propiram.

55 Los ejemplos no limitantes de analgésicos opioides incluyen morfina, meperidina, fentanilo, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, hidrocodona, metadona, propoxifeno, pentazocina, levorfanol y codeína. Otras API que se pueden mencionar incluyen naloxona y acetaminofén y combinaciones de estos con cualquiera de los analgésicos opioides enumerados anteriormente o a continuación.

Los analgésicos opioides más preferidos incluyen buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y, particularmente, fentanilo.

Los API enumerados anteriormente se pueden formular en DDS de acuerdo con la invención en cualquier combinación específica.

5 Los API se pueden emplear en forma de sal o en cualquier otra forma apropiada, tal como por ejemplo, un complejo, solvato o profármaco del mismo, o en cualquier forma física tal como, por ejemplo, en un estado amorfo, como material cristalino o parcialmente cristalino, como cocristales, o en una forma polimórfica o, si es relevante, en cualquier forma estereoisomérica incluyendo cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de los anteriores.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de API que se pueden mencionar incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Tales sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un API con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho solvente, o dicho medio, usando técnicas estándar (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales
15 también se pueden preparar intercambiando un contraión de API en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, usando una resina de intercambio iónico apropiada.

Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos minerales, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio, o preferiblemente, potasio y calcio.

20 Los DDS de la invención pueden poseer una o más de las siguientes propiedades:

(a) resistencia al ácido, un atributo necesario para que el DDS posea al pasar por el estómago después de la administración oral. A este respecto, los DDS de la invención pueden mostrar un grado insignificante (por ejemplo, menos del 1 %) de degradación química o descomposición en medio ácido acuoso (a valores de pH entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4,0) a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (por ejemplo hasta aproximadamente 50 °C);

(b) estabilidad fisicoquímica general en condiciones de almacenamiento normales, que incluyen temperaturas entre aproximadamente menos de 80 y aproximadamente más de 50°C (preferiblemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40°C y más preferiblemente temperaturas ambiente, tales como entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30°C), presiones de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 bares (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % (preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 75 %), y/o exposición a aproximadamente 460 lux de UV/luz visible, durante períodos prolongados (esto es, mayor o igual a seis meses). En tales condiciones, los DDS de la invención se pueden encontrar en menos de aproximadamente 5 %, tal como menos de aproximadamente 1 % químicamente degradado/descompuesto, como anteriormente;

(c) particularmente importante cuando el API que se emplea es un analgésico opioide, estabilidad fisicoquímica general en condiciones ácidas, alcalinas y/o alcohólicas (por ejemplo, etanólicas) a temperatura ambiente y/o a temperaturas elevadas (por ejemplo, hasta aproximadamente 100 °C), que puede dar como resultado menos de aproximadamente 15 % de degradación, evitando así la posibilidad de extracción deliberada ex vivo de API para el abuso pretendido (por ejemplo, mediante extracción con ácido o alcohol, seguida de inyección o calentamiento de un DDS de la invención y luego un adicto a los opioides inhalando el vapor o humo que se desprende); y

(d) una vez más, particularmente importante cuando el API que se emplea es un analgésico opioide, estabilidad física general, por ejemplo con una alta resistencia al impacto mecánico, reduciendo así la posibilidad de molienda mecánica o molienda con vistas a la extracción de API como se define en (c) arriba, o por un adicto a los opiáceos olfateando un polvo resultante directamente.

Con referencia a (d) anterior, se prefiere a este respecto que los DDS de la invención exhiban una resistencia a la compresión superior a aproximadamente 10 MPa, tal como 50 MPa, que sea suficientemente alta para resistir la rotura del material en el nivel de microestructura, esto es, de menos de aproximadamente 200 μm.

A este respecto, también incluimos que los DDS de la invención mantienen su integridad general (por ejemplo, forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando se usa una fuerza desde aproximadamente 1 kg de fuerza/cm² (9 newtons/cm²), tal como aproximadamente 5 kg de fuerza/cm² (45 newtons/cm²), por ejemplo aproximadamente de 7,5 kg-fuerza/cm², por ejemplo aproximadamente 10,0 kg-fuerza/cm², preferiblemente aproximadamente 15 kg-fuerza/cm², más preferiblemente aproximadamente 20 kg-fuerza/cm², por ejemplo aproximadamente 50 kg-fuerza/cm², especialmente aproximadamente 100 kg-fuerza/cm² o incluso aproximadamente 125 kg-fuerza/cm²

(1125 newtons/cm²) se aplica usando técnicas de prueba de resistencia mecánicas de rutina conocidas para los expertos (por ejemplo, usando la llamada "prueba de compresión" o "prueba de compresión diametral", empleando un instrumento apropiado, tal como el producido por Instron (la "Prueba Instron", en la que se comprime una muestra, se registra la deformación a diversas cargas, la tensión de compresión y la deformación se calculan y grafican como un diagrama de tensión-deformación que se utiliza para determinar el límite elástico, el límite proporcional, el límite elástico, límite de elasticidad y (para algunos materiales) resistencia a la compresión)). Cuando la estructura del DDS es en partículas, al menos aproximadamente 40 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 50 %, tal como al menos aproximadamente 60 %, preferiblemente, al menos aproximadamente 75 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente 90 %) de las partículas (ya sean partículas primarias o secundarias) mantienen su integridad bajo estas condiciones.

Los DDS de la invención se pueden incorporar en diversos tipos de preparaciones farmacéuticas usando técnicas estándar (véase, por ejemplo, Lachman et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3rd edition (1986) y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19th edition (1995)), por ejemplo para formar una cápsula, un polvo o un comprimido.

Los DDS de la invención se administran preferiblemente por vía oral al tracto gastrointestinal y pueden proporcionar la liberación controlada de API en el estómago y/o, preferiblemente, en el sistema intestinal.

El DDS de la invención también se puede presentar en forma de comprimidos bucales o sublinguales, o incluso se puede diseñar para aplicación tópica.

Las preparaciones farmacéuticas que comprenden DDS de la invención contienen una cantidad farmacológicamente eficaz del API. Por "cantidad farmacológicamente eficaz", nos referimos a una cantidad de API, que es capaz de conferir un efecto terapéutico deseado a un paciente tratado, ya sea que se administre solo o en combinación con otro API. Dicho efecto puede ser objetivo (esto es, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (esto es, el sujeto da una indicación de, o siente, un efecto).

Los DDS más preferidos de la invención se pueden adaptar (por ejemplo, como se describe en este documento) para proporcionar una dosis suficiente de API durante el intervalo de dosificación (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado.

Las cantidades de API que pueden emplearse en los DDS de la invención se pueden determinar de este modo por el médico, o la persona experta, en relación con lo que será más apropiado para un paciente individual. Es probable que esto varíe con la ruta de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular que se va a tratar.

Las dosificaciones apropiadas de API en una unidad de administración oral (por ejemplo, un comprimido) pueden estar por debajo de 1 g, preferiblemente por debajo de 100 mg y por encima de 1 µg.

Cuando los DDS de la invención comprenden analgésicos opioides, las cantidades apropiadas farmacológicamente eficaces de dichos compuestos analgésicos opioides incluyen aquellos que son capaces de producir alivio (por ejemplo, sostenido) del dolor cuando se administran por vía oral. De este modo, la cantidad total de analgésicos opioides API que se puede emplear en un DDS de la invención dependerá de la naturaleza del API relevante que se emplee, pero puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0,0005 %, tal como aproximadamente 0,1 % (por ejemplo, aproximadamente 1 %, tal como aproximadamente 2 %) a aproximadamente 20 %, tal como aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 7 %, en peso basado en el peso total del DDS. La cantidad de esta API también se puede expresar como la cantidad en una forma de dosificación unitaria. En dicho caso, la cantidad de analgésico opioide API que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria que está en el intervalo de entre aproximadamente 1 µg (por ejemplo, aproximadamente 5 µg) y aproximadamente 50 mg (por ejemplo, aproximadamente 15 mg, tal como aproximadamente 10 mg).

Las dosificaciones mencionadas anteriormente son de ejemplo del caso promedio; puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los DDS de la invención que comprenden analgésicos opioides son útiles en el tratamiento del dolor, particularmente dolor severo y/o crónico. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un DDS de la invención para uso en el tratamiento del dolor.

Para evitar dudas, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la afección.

Se ha encontrado ventajosamente que los DDS de la invención proporcionan la liberación de API que es sustancialmente uniforme y/o casi constante durante un periodo de tiempo prolongado. En una realización, una velocidad de liberación casi constante puede variar a lo largo de un intervalo de dosis desde aproximadamente 6

horas a aproximadamente 2 días. La liberación constante puede definirse además como un DDS que es capaz de mantener una concentración de estado estable en un fluido corporal que no se desvía más de aproximadamente 20 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) del valor medio durante el intervalo de dosis. La velocidad de liberación se puede mantener durante un largo período de tiempo, que corresponde aproximadamente al paso de tiempo tomado entre la administración oral inicial de un DDS de la invención y la excreción del material portador del cuerpo, tal como entre aproximadamente 5 y aproximadamente 24 (tal como aproximadamente 15) horas.

Los DDS de la invención poseen la ventaja de evitar y/o reducir el riesgo de ya sea la descarga de dosis (esto es, la liberación involuntaria) o, igualmente importante, la extracción deliberada ex vivo de la mayoría (por ejemplo, más de aproximadamente 50 %), tal como aproximadamente 60 %, por ejemplo aproximadamente 70 % y en particular aproximadamente 80 %) de la dosis de lo (s) API (s) que está (n) dentro de un DDS de la invención, ya sea in vivo (esto es, cuando un DDS de la invención se administra a un paciente) o ex vivo (esto es, a otro medio fuera del cuerpo), dentro de un marco de tiempo que puede dar lugar a consecuencias indeseables, tales como efectos farmacológicos adversos (por ejemplo, cuando tal liberación ocurre in vivo de forma involuntaria), o el potencial de abuso de esa API (por ejemplo, cuando un individuo libera deliberadamente tal liberación ex vivo). Tal liberación de descarga de dosis puede tener lugar, por ejemplo, ya sea in vivo o ex vivo en aproximadamente 3 horas, tal como en aproximadamente 2 horas, por ejemplo en aproximadamente 1 hora, y particularmente en aproximadamente 30 minutos.

Los DDS de la invención tienen la ventaja de que proporcionan propiedades mejoradas de liberación sostenida con un riesgo mínimo de efectos secundarios graves/letales (esto es, reducción de descarga de dosis y/o abuso potencial cuando el API que se va a emplear es abusable, tal como un opioide, una benzodiazepina, etc.). Los DDS de la invención pueden proporcionar protección contra la degradación mecánica intencional, por ejemplo, por procedimientos tradicionales tales como trituración, mano de mortero, martilleo, etc. al tener un alto nivel de resistencia a la compresión en el material de nivel micro. Esta protección puede ser proporcionada por el DDS de la invención como tal, y especialmente cuando esos DDS se emplean junto con un portador o agente de carga que también posee una alta resistencia mecánica.

Los DDS de la invención también pueden tener la ventaja de que se pueden preparar usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y pueden emplear materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de estado regulador similar.

Los DDS de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, actuar más tiempo que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbibles que, y/o tener un perfil farmacocinético mejor que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre los DDS conocidos en la técnica anterior, ya sea para usar en el tratamiento del dolor o de otro modo.

Dondequiera que se emplee en este documento la palabra "aproximadamente" en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, tamaños de partículas o granos, tamaños de poros, marcos de tiempo, etc.), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas (por ejemplo, números, proporciones o porcentajes) de partículas, constituyentes individuales en un DDS/composición o un componente de un DDS/composición y cantidades absolutas, tales como dosis de API, número de partículas, etc.), desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.) se apreciará que tales variables son aproximadas y, como tales, pueden variar en ± 10 %, por ejemplo ± 5 % y preferiblemente ± 2 % (por ejemplo, ± 1 %) de los números especificados en este documento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en los que:

Las figuras 1 y 2 muestran la liberación de pellas que contiene zolpidem (Figura 1) y fentanilo (Figura 2) preparados como se expone en el ejemplo 1 (Tabla 1) en pH 6,8.

La figura 3 muestra la resistencia a la compresión promedio de zolpidem que contiene DDS (barras) preparadas como se expone en el ejemplo 1. Las barras de error representan la resistencia a la compresión máxima y mínima medida para al menos 5 barras de compresión.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon diferentes geopolímeros (véase la tabla 1 a continuación) mezclando API relevante (base de fentanilo (Johnson Matthey MacFarlan & Smith (UK)) o tartrato de zolpidem (Cambrex Charles City Inc (USA)); <1 % en peso), metacaolín (preparado calentando caolín (Sigma-Aldrich, Sweden AB) a 800 °C, durante 2 horas) y diferentes vidrios solubles (soluciones de silicato de sodio, preparadas mezclando diferentes cantidades de agua desionizada con soluciones acuosas que contienen SiO_2 disuelto y NaOH) en una pasta homogénea un mortero de vidrio.

La pasta se transfirió posteriormente a un molde de Teflón® de pellas con orificios de forma cilíndrica con un tamaño de 1,5 x 1,5 mm (diámetro x altura). El molde se colocó a su vez en un horno ajustado a 40 °C, durante 48 horas para completar la geopolimerización.

Tabla 1

Relaciones molares de los diferentes compuestos de las muestras junto con las porosidades de muestra y los coeficientes de difusión del procedimiento de liberación de API (Abrev. Zol = muestra de zolpidem; Fen = muestra de fentanilo)					
Muestra	Relación molar			D (pH 6,8) ¹ [10 ⁻⁹ cm ² /s]	Porosidad ε ² [%]
	H ₂ O/SiO ₂	Na ₂ O/SiO ₂	Si/Al		
Zol1	2,6	0,28	1,76	–	22±13
Zol2	3,4	0,28	1,76	–	21±7
Zol3	4,5	0,49	1,76	–	19±6
Zol4	5,9	0,50	1,76	45,5±2,3	32±6
Zol5	3,5	0,33	1,55	–	28±3
Zol6	5,5	0,44	1,55	24,3±2,1	49±6
Zol7	4,3	0,33	1,32	7,8±0,1	36±6
Zol8	4,5	0,42	1,32	9,6±1,3	44±16
Zol9	4,3	0,28	1,06	11,1±1,3	44±4
Zol10	4,3	0,33	1,06	10,1±2,1	49±6
Zol11	4,5	0,49	1,06	13,3±2,6	41±6
Zol12	5,9	0,49	1,06	19,4±4,1	50±7
Fen3	4,5	0,49	1,77	-	-
Fen5	3,6	0,33	1,55	-	-
Fen8	4,6	0,42	1,32	6,1	-
Fen9	4,3	0,28	1,06	6,3	-
Fen10	4,4	0,33	1,06	2,7	-
Fen11	4,5	0,50	1,06	2,2	-

¹ Los valores de error visualizados representan la desviación absoluta de los coeficientes de difusión para 2-3 mediciones en muestras de pellas de Zol de diferentes lotes. Los coeficientes de difusión de las muestras de Fen se extrajeron principalmente de las mediciones realizadas en pellas de un solo lote, pero las mediciones en los DDS reformulados mostraron errores menores del 7 %.

² Dado que las muestras contienen menos del 1 % de API, las porosidades solo se midieron para las muestras que contienen zolpidem. Los valores de error representan desviaciones absolutas para 10 ciclos de mediciones consecutivos.

5

10

La liberación de API a partir de las pellas relevantes se llevó a cabo en un baño de disolución USP-2 (Sotax AT 7, Sotax AG, Suiza) equipado con recipientes de 200 mL (37°C, 50 rpm). Se colocaron 150 µg de pellas en cada recipiente y se extrajo 1 mL de líquido de cada recipiente de 8 a 9 veces durante el tiempo de liberación. Las medidas de liberación se realizaron en una solución reguladora de fosfato a pH 6,8 y en HCl 0,1 M (pH 1,0). La concentración de API en las muestras líquidas se analizó con un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, Dionex Summit HPLC system, Dionex corp., Sunnyvale, CA). Se añadió HCl 1 M a las muestras líquidas de pH 6,8 que contenían fentanilo para estabilizar la API en el medio antes del análisis por HPLC (0,9 mL de muestra/0,1 mL de HCl 1 M). Las muestras de pH 1,0 retiradas que contenían zolpidem se diluyeron con NaOH 1 M para permitir el análisis de cromatografía correcto (0,8 mL de muestra/0,2 mL de NaOH 1 M).

Las resistencias a la compresión de los diferentes DDS se probaron con una máquina de prueba universal Autograph AGS-H (Shimadzu corp., Japón). Se probaron ocho a diez varillas cilíndricas de cada DDS con las dimensiones de 6 x 12 mm (diámetro x altura) y se calcularon los promedios.

5 En relación con los coeficientes de difusión (D), cuando el contenido inicial de API en un vehículo de entrega rígido estaba por debajo del límite de solubilidad del API y la disolución API era lo suficientemente rápida como para no ser un factor limitador de velocidad de liberación, la liberación API se supuso que estaba gobernado por difusión molecular a través de la red de poros del vehículo de entrega. En el supuesto de que la liberación isotrópica API y la carga API uniforme, mediante el cual la API se disuelva instantáneamente cuando el líquido de disolución ingrese al sistema de poros, la fracción API total liberada Q en función del tiempo se puede expresar como:

$$10 \quad Q(t) = 1 - \frac{8}{(HR)^2} \sum_{i,j=1}^{\infty} \frac{1}{\alpha_i^2} \exp(-D\alpha_i^2 t) - \frac{1}{\beta_j^2} \exp(-D\beta_j^2 t)$$

En este documento D es el coeficiente de difusión de las moléculas API, $\alpha_i = \eta_i/R$, donde η_i es el i: ésimo cero de la función de Bessel $J_0(r)$, $\beta_j = (2j-1) \pi/2H$, donde R y H son el radio y la altura de las pellas cilíndricas, respectivamente.

15 Las porosidades de los DDS se evaluaron mediante la medición de las densidades aparente y real. La densidad aparente, esto es la masa de muestra dividida por el volumen total de sólido, V_{tot} , que incluye todos los poros, V_{poros} , se obtuvo promediando la proporción de masa a volumen medida con un calibrador para las pellas. La densidad real, esto es la masa de la muestra dividida por el volumen del esqueleto del sólido, se midió usando picnometría He (AccuPyc 1340, Micromeritics Corp., EE. UU.). Se supone que el helio penetra todos los poros más anchos que 0,1-0,2 nm. En efecto, la densidad real, ρ_v , de un sólido siempre será mayor o igual que su densidad aparente, ρ_a . La porosidad, ε , se calculó así:

$$20 \quad \varepsilon = \frac{V_{poros}}{V_{tot}} = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_i}$$

El potencial zeta del geopolímero triturado y con mortero se midió con un Zetasizer (Malvern, Reino Unido). El potencial se midió en soluciones acuosas de pH 6,8 y pH 1,0 a 25 °C.

25 La liberación de zolpidem (Zol1-12) y fentanilo (Fen3-11) en solución reguladora de fosfato (pH 6,8) se muestra en las figuras 1 y 2, respectivamente. La cantidad total de API liberada después de 24 horas fue aproximadamente la misma para todos los DDS, concretamente entre aproximadamente 80 y 95 %, siendo los valores de fentanilo algo mayores que los de zolpidem, excepto los DDS que contenían cantidades mayores de sílice y simultáneamente bajas cantidades de agua (alta proporción Si/Al y baja proporción H_2O/SiO_2 , véase la tabla 1 anterior); a saber, Zol1-3 y Zol5, así como Fen3 y Fen5.

30 Se descubrió que aumentar la cantidad de agua tendía a abrir la estructura y extender el tiempo de fraguado, aparentemente permitiendo más tiempo y espacio para la reorganización, esto es, disolución del material precursor y reprecipitación de la estructura del polímero inorgánico. Esto se observó más marcadamente cuando se compararon los perfiles de liberación para Zol3 y Zol4 en la figura 1. El mayor contenido de agua de Zol4, cf. tabla 1, resultó claramente en una mayor cantidad de API liberado. La misma observación se hizo al comparar Zol5 y Zol6, y también muy ligeramente para Zol7 y Zol8; una mayor cantidad de agua en la estructura condujo a una mayor cantidad de API que se libera.

35 Era evidente que un aumento en la proporción H_2O/SiO_2 con una disminución simultánea en la proporción Si/Al desplazó la distribución de poros máxima del intervalo de 5-10 nm para las muestras de Zol1-3 a 40-50 nm para las muestras Zol6- 7 e incluso fuera del intervalo de medición (≥ 300 nm) para el procedimiento de análisis aplicado para las muestras Zol11-Zol12.

40 Adicionalmente, la disminución del contenido de Si así como el aumento del contenido de agua aumentaron claramente la porosidad, que se evaluó comparando la densidad aparente y esquelética de las muestras (véase la tabla 1). El aumento en la porosidad medida se debe probablemente tanto a un mayor volumen de poros como a una estructura de poros más interconectada en las pellas, lo que permitió que el gas de análisis penetrara las estructuras de manera más eficazmente.

45 La figura 3 muestra la resistencia a la compresión de doce muestras diferentes que contienen zolpidem con resistencias a la compresión que varían de 10 a ~ 100 MPa. Se observa que las estructuras de geopolímeros con baja porosidad (altas proporciones Si/Al, bajas proporciones de H_2O/SiO_2) tienen las mayores resistencias. Tanto el tamaño como la geometría de los poros, así como el volumen relativo de poro en la estructura, parece afectar la resistencia de los materiales cerámicos, tal como los geopolímeros. Al minimizar el volumen relativo de poro en la

estructura, la carga aplicada se puede extender sobre un área más grande y la tensión interna se puede minimizar y, de este modo, aumentar la resistencia a la compresión del material.

5 De la figura 3, también se puede observar que un contenido alcalino más alto (proporción $\text{Na}_2\text{O}/\text{SiO}_2$) rendía una estructura de geopolímero más fuerte (por ejemplo, Zol8 más fuerte que Zol7, Zol11 más fuerte que Zol10 más fuerte que Zol9). Las partículas sin reaccionar pueden aumentar la resistencia de la estructura. El contenido de álcali más alto también puede promover la reorganización y la densificación de la fase aglutinante, que a su vez también aumenta la resistencia a la compresión.

10 Aunque las barras de compresión Zol3 se agrietaron, las pellas correspondientes permanecieron intactas durante la manipulación y durante las mediciones de la liberación de API. Mostraron un comportamiento de liberación más lineal (Figuras 1 y 2) tanto de Zolpidem como de Fentanyl (Zol3; Fen3) que los otros DDS.

15 Los coeficientes de difusión, D , de las API en las pellas de geopolímero estudiadas se extrajeron para cuantificar la velocidad del procedimiento de liberación de API (Tabla 1). Los coeficientes se obtuvieron ajustando una solución matemática a la ecuación de difusión (segunda ley de Fick, véase Crank, *The Mathematics of Diffusion* (Clarendon Press, Oxford, 1975)) para un cuerpo cilíndrico uniforme con condiciones límites de concentración cero (sedimentación perfecta) en todas las superficies. En general, se encontró que el accesorio era de muy buena calidad.

20 Los coeficientes de difusión demostraron estar afectados por la cantidad de agua usada en la preparación de las pellas. Una mayor cantidad de agua parece rendir mayores coeficientes de difusión y, de este modo, una liberación más rápida. Los DDS que contienen Zolpidem que contienen la mayor cantidad de agua (Zol4, Zol6 y Zol12) liberaron más del 50 % de su API en 6 horas.

La liberación de fentanilo fue algo más lenta que la liberación de zolpidem (tabla 1), aunque las velocidades de liberación de las API de los diferentes DDS son casi iguales entre sí a pH 1,0. Sin embargo, hay una liberación sostenida de API durante al menos 4 horas a pH 1,0.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un ingrediente farmacéutico activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante geopolimérico.
- 5 2. Una composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el ingrediente farmacéutico activo se combina con el aglutinante geopolimérico durante la formación de ese aglutinante.
3. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ingrediente farmacéutico activo es un analgésico opioide.
4. Una composición según la reivindicación 3, en la que el analgésico opioide se selecciona de buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y fentanilo.
- 10 5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el analgésico opioide es fentanilo.
6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición está configurada para aplicación tópica.
7. Un procedimiento de preparación de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la reacción de un material precursor de aluminosilicato con un líquido alcalino acuoso.
- 15 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la reacción se realiza en presencia de una fuente de sílice, o en la que el líquido alcalino acuoso comprende silicato.
9. Un procedimiento según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el material precursor de aluminosilicato es metacaolín.
- 20 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el material precursor de aluminosilicato está en forma de un polvo con un tamaño de grano que está por debajo de aproximadamente 30 μm .
11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el material de geopolímero se forma por curado a aproximadamente 40 °C.
12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como medicina.
13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, para uso en el tratamiento del dolor.
- 25 14. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
15. Un comprimido producido por un procedimiento de:
 - (i) formación de una pasta de una composición médica de liberación sostenida para formar una composición médica, en el que dicha composición médica de liberación sostenida se prepara a partir de:
 - 30 (a) una composición en polvo que comprende al menos una fase de aluminosilicato, siendo dicha fase seleccionada opcionalmente del grupo: caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolita, Illite, preferiblemente zeolita deshidroxilada, halloysita o caolín, y más preferiblemente metacaolín;
 - (b) un líquido a base de agua alcalina; y
 - (c) un ingrediente farmacéutico activo médico (API);
 - 35 (ii) granulación de dicha composición médica, y
 - (iii) endurecimiento del granulado, y
 - (iv) formación de un comprimido de la composición médica endurecida.

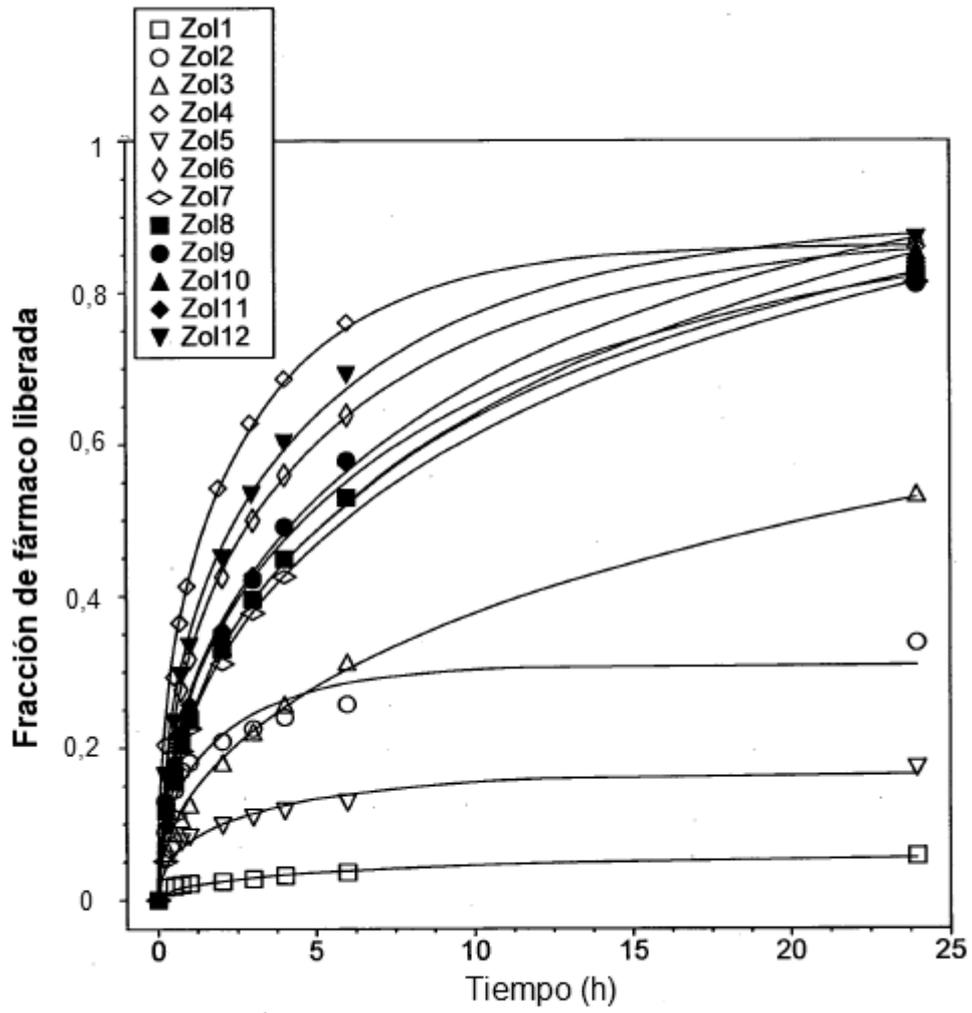


FIG. 1

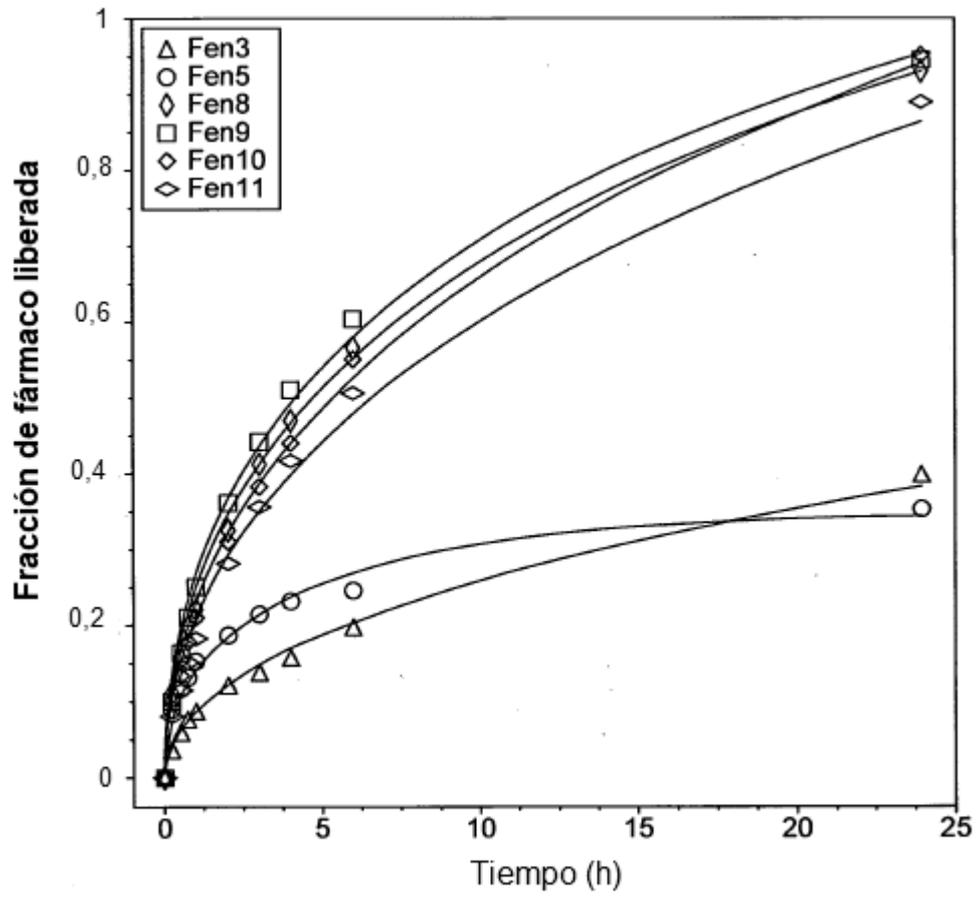


FIG. 2

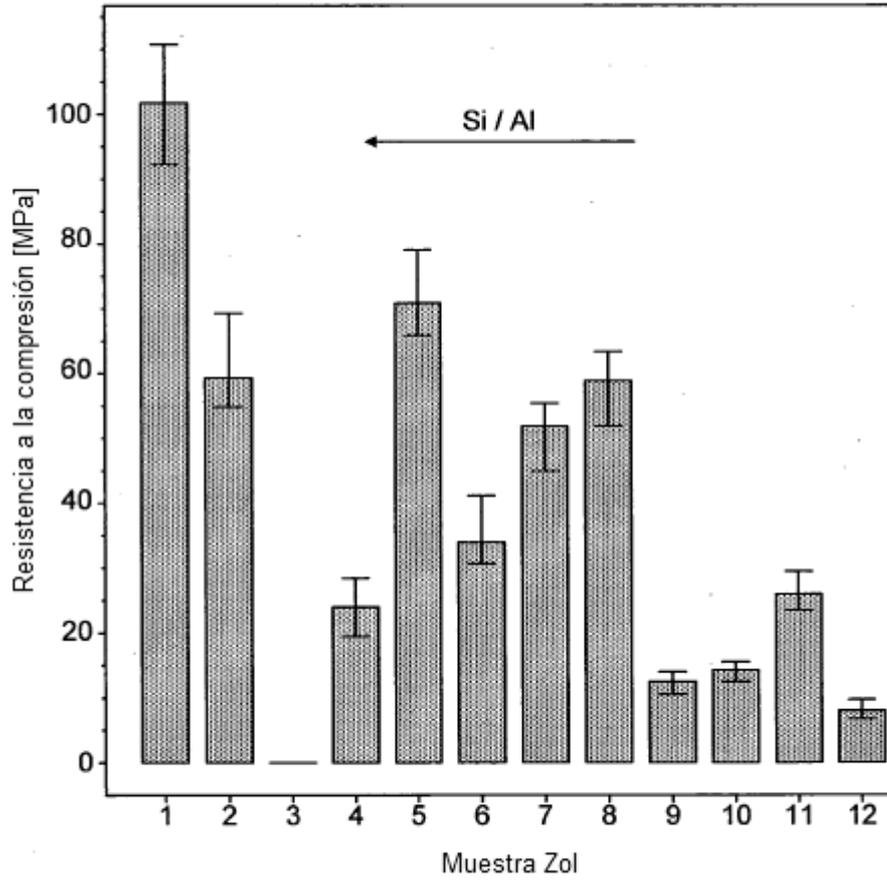


FIG. 3