



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 766 349

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 07.06.2011 PCT/EP2011/059410

(87) Fecha y número de publicación internacional: 15.12.2011 WO11154414

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 07.06.2011 E 11725693 (3)

Fecha y número de publicación de la concesión europea: 23.10.2019 EP 2575789

(54) Título: Microgránulos y microcomprimidos resistentes al uso inapropiado

(30) Prioridad:

20.07.2010 FR 1055921 07.06.2010 FR 1054465

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 12.06.2020 (73) Titular/es:

ETHYPHARM (100.0%) 194 Bureaux de la Colline Bâtiment D 92210 Saint-Cloud, FR

(72) Inventor/es:

**BILLOET, VINCENT** 

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.** 

#### **DESCRIPCIÓN**

Microgránulos y microcomprimidos resistentes al uso inapropiado.

5 La invención tiene por objeto la utilización de una forma farmacéutica oral a base de microgránulos y/o de microcomprimidos para reducir la utilización abusiva de por lo menos un principio activo que la misma contiene.

Los principios activos considerados son unos principios activos farmacéuticos, por ejemplo los clasificados en la categoría de productos estupefacientes que pueden provocar por lo tanto en el ser humano una dependencia. Estos principios activos son los que pueden dar origen a un uso abusivo. Más particularmente, los principios activos considerados son los principios activos analgésicos.

La utilización abusiva de una forma farmacéutica sólida para uso oral se encuentra en el caso de comportamiento adictivo, por ejemplo en los toxicómanos.

15

20

25

10

Es conocido que, en general, el efecto que produce la dependencia es más importante en el caso de administración parenteral o nasal que en el caso de administración oral. Las personas que buscan usar inapropiadamente una forma farmacéutica oral sólida que contiene por lo menos un principio activo que crea una dependencia intentarán generalmente ya sea reducir esta forma farmacéutica sólida al estado de polvo pulverulento que pueda ser inhalado o tragado, ya sea extraer el principio activo en un disolvente, por ejemplo aqua, de manera que se pueda inyectar usando una jeringa.

La obtención de una forma líquida inyectable de una forma farmacéutica oral sólida, pasa por una etapa de extracción acuosa u orgánica del principio activo previsto. Esta extracción está precedida generalmente de una trituración.

La inhalación o la inyección se utilizan generalmente por los toxicómanos ya que son unos modos de uso inapropiado que permiten acentuar los efectos buscados del principio activo debido a una absorción en el organismo más rápida que en el caso de una toma oral.

30

Por lo tanto, existe un problema de salud pública relacionado con el uso incorrecto de los medicamentos, y en particular de los medicamentos orales sólidos, y más especialmente en el caso de los principios activos analgésicos.

El objetivo de la presente invención es prevenir el uso inapropiado de una forma farmacéutica oral a base de microgránulos y/o microcomprimidos tales como los descritos en la reivindicación 1 que contienen por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia, un agente gelificante y un activador de la gelificación. El agente gelificante y el activador son puestos en contacto únicamente en caso de uso inapropiado por aplastamiento. Este par de excipientes seleccionados juiciosamente confiere a la formulación una viscosidad tal que dicha formulación no puede ser administrada por inyección o no libera el principio activo rápidamente al formar un gel en contacto con la mucosa en el caso de administración por vía nasal.

El estado de la técnica describe varios intentos de respuesta al uso inapropiado de un medicamento y en particular de medicamentos que contienen un opioide.

45

La patente FR2361914 describe unos comprimidos de propiram que contienen unos derivados de metilcelulosa, sustancias que se hinchan en el agua, para evitar la extracción por agua del principio activo. El aplastamiento de dichos comprimidos permite una extracción fácil del principio activo.

50 La solicitud PCT W02008150526 describe una forma farmacéutica oral que contiene un agente gelificante, un lípido y una sustancia activa.

El agente gelificante puede ser el ácido hialurónico, la carboximetilcelulosa, la goma guar o una combinación de goma guar y goma xantana.

55

El lípido puede ser un aceite animal, vegetal o mineral líquido o sólido.

En presencia de agua, se forma un gel viscoso de manera que prevenga la extracción de la sustancia activa.

60 La solicitud PCT W02006056712 describe una forma farmacéutica que contiene un agente apelmazante, un agente viscosificante y unas bolas insolubles en medios acuosos o hidroalcohólico, incomprimibles e inertes.

El agente apelmazante puede ser un aceite o una cera.

El agente viscosificante puede ser un poliácido acrílico, un polialquilenglicol, una polivinilpirrolidona, una gelatina, un polisacárido, como el alginato de sodio, las pectinas, las guar, las xantanas, los carragenanos, los gelanos y

los derivados de la celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa), y sus mezclas.

El estado de la técnica se describe también en los documentos siguientes:

5

FR 2 892 937 A1 (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR]) 11 mayo 2007
FR 2 881 652 A1 (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR]) 11 agosto 2006
US 2007/224129 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 27 septiembre 2007
US 2003/068371 A1 (OSHLACK BENJAMIN [US] ET AL) 10 abril 2003
WO 97/12605 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]; KRISHNAMURTHY THINNAYAM NAGANA [CA]) 10 abril 1997

10

25

30

35

40

WO 37/12000 AT (LONG OLETIQUE OA [LO], KINGHINAMOKITTI TIMMATAM NAOANA[OA]) TO abili 1997

Las soluciones aportadas por los documentos del estado de la técnica se basan en la utilización de una sustancia gelificante en presencia o no de una sustancia hidrófoba para reducir la extracción del principio activo.

Sin embargo, estas soluciones no son completamente satisfactorias ya que el aumento de la viscosidad del triturado de las formas farmacéuticas sólidas y por lo tanto la capacidad para recuperar o no el principio activo depende únicamente de las propiedades intrínsecas viscosificantes de los agentes gelificantes y de su cantidad en la formulación.

20 Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica que comprende un principio activo cuya utilización abusiva por aplastamiento y después inyección o inhalación no es posible.

Este objetivo se alcanza mediante una forma farmacéutica oral a base de dos poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico, conteniendo la primera población (1) por lo menos un agente gelificante y por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia y comprendiendo la segunda población (2), desprovista de principio activo y de agente gelificante, un activador de gelificación.

Se puede prever también que la primera población de microgránulos o de microcomprimidos contenga por lo menos un activador de gelificación y por lo menos un principio activo y que la segunda población de microgránulos o microcomprimidos desprovista de principio activo y de activador de gelificación contenga un agente gelificante.

La obtención de una gelificación que reduce la posibilidad de uso inapropiado se obtiene no aumentando la cantidad de gelificante en la formulación, tal como se describe por ejemplo en la técnica anterior, sino optimizando la utilización de las propiedades viscosificantes de un gel.

Cuando la forma farmacéutica de la invención libera estos microgránulos y/o microcomprimidos en el organismo, en particular en el jugo gástrico, las poblaciones (1) y (2) no están en contacto. Por lo tanto, no hay gelificación de la forma farmacéutica. La población (1) es liberada en el organismo como una forma farmacéutica cualquiera: por lo tanto puede ser formulada como cualquier formulación farmacéutica conocida por el experto en la materia con liberación inmediata o prolongada.

Es conocido en la técnica anterior que la adición de un gelificante puede modificar la liberación prolongada de una forma farmacéutica.

45

A diferencia de la técnica anterior, la naturaleza del gelificante y la cantidad del gelificante no modifica el perfil de liberación del principio activo de la población (1) liberada en el organismo.

Definiciones en el sentido de la presente descripción de la invención:

50

55

#### Forma farmacéutica

Se entiende por "forma farmacéutica oral" cualquier forma farmacéutica oral susceptible de ser preparada a partir de microgránulos y/o de microcomprimidos que comprenden el principio activo, en particular una suspensión, un jarabe, un comprimido, una cápsula.

#### Soporte neutro

Se entiende por "soporte neutro" o "núcleo neutro" o incluso más simplemente "neutro", unos soportes inertes esféricos o casi esféricos de tamaño comprendido entre 50 µm y 3 mm y preferentemente entre 100 y 1000 µm, tales como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica como soporte de base de principios activos para la constitución de microgránulos por ejemplo.

#### Microgránulos

65

Los microgránulos de la presente invención se refieren a unas unidades esféricas, constituidas en su centro por

un soporte neutro, recubierto con por lo menos una capa.

Los microgránulos de la presente invención también pueden ser obtenidos mediante un método conocido en sí mismo tal como, por ejemplo, la extrusión-esferonización, la granulación húmeda o en caliente.

5

#### **Microcomprimidos**

Las microcomprimidos de la presente invención se refieren a unas unidades galénicas que resultan de la compresión de polvos o de gránulos y tienen un tamaño menor que 10 mm.

10

15

#### Liberación prolongada

En la presente solicitud, se utilizará el término liberación prolongada para designar un perfil de liberación del principio activo modificado con respecto al que habría presentado el principio activo solo en un sistema de liberación inmediata como se define en la Farmacopea Europea (cantidad de principio activo liberada en 45 minutos por lo menos igual a 75%, Ph. Eur., 6ª edición 2.9.3.)

## Activador de gelificación

En la presente solicitud, se utilizará el término "activador de gelificación" para designar un compuesto capaz de aumentar el poder de gelificaición de un agente gelificante dado. Por ejemplo, se podrán utilizar los activadores de gelificación siguientes: un agente iónico, tal como unos cationes polivalentes, generalmente bi- o trivalentes, tales como el ion calcio o el ion aluminio que se fijan en ciertos sitios precisos de cadenas macromoleculares, que se denominan sitios de fijación o sitios de reticulación, formando así unos puentes entre estas cadenas. Los geles así formados se denominan a veces "geles ionótropos". Entre estos geles se pueden citar los alginatos, las pectinas, los carragenanos, la carboximetilcelulosa y los quitosanos.

En el caso del alginato, por ejemplo, los cationes polivalentes, tales como el ion calcio Ca<sup>2+</sup>, forman unos puentes en cierto sitios precisos de las cadenas polisacarídicas, que corresponden a unas secuencias poliglucurónicas, realizando así un gel.

En la presente solicitud, se utilizará el término activador para designar también un modificador de pH, por ejemplo un ácido o una base orgánica o inorgánica capaz de modificar sustancialmente el pH de una solución/suspensión acuosa.

35

65

30

En la presente solicitud, se podrá utilizar también el término activador de gelificación para designar un compuesto de origen mineral.

Por ejemplo, en el caso de la goma xantana, la utilización de derivado de arcilla, de tipo Veegum®, aumentará de manera sinérgica la viscosidad de la suspensión obtenida una vez que la mezcla es dispersada en el agua.

## Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una forma farmacéutica oral a base de microgránulos y/o de microcomprimidos que comprende dos poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico, comprendiendo la primera población (1) por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia y por lo menos un agente gelificante, y comprendiendo la segunda población (2), desprovista de principio activo y de agente gelificante, por lo menos un activador de gelificación.

- También se puede prever que la primera población (1) de microgránulos o de microcomprimidos comprenda por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia y por lo menos un activador de gelificación, y que la segunda población (2) de microgránulos o de microcomprimidos, desprovista de principio activo y de activador de gelificación, comprenda por lo menos un agente gelificante.
- 55 Según un primer modo de realización de la invención, la forma farmacéutica oral consiste en dos poblaciones de microgránulos o en dos poblaciones de microcomprimidos.

De manera más precisa, la primera población de microgránulos puede comprender un soporte neutro y por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y eventualmente un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable y un agente gelificante presente ya sea en la capa de montaje o en una capa separada.

La segunda población de microgránulos puede comprender un soporte neutro y por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un activador de gelificación y eventualmente un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable.

En caso de uso inapropiado de la forma farmacéutica oral, por ejemplo por aplastamiento de los microgránulos en presencia de agua u otro disolvente, por ejemplo alcohol, la primera población de microgránulos libera el principio activo y el agente gelificante y de manera concomitante y sin segregación posible, la segunda población de microgránulos libera el desencadenador de gelificación de manera que disminuya o preferentemente impida la solubilización del principio activo contenido en los microgránulos.

Opcionalmente, la primera población de microgránulos comprende un recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo o hidrosoluble. El polímero hidrófobo impide la liberación inmediata del principio activo y retrasa la liberación (liberación prolongada). La naturaleza y la cantidad de gelificante no modifican el comportamiento del polímero hidrófobo de liberación prolongada. La capa de recubrimiento comprende, opcionalmente, por lo menos un plastificante y opcionalmente por lo menos un agente tensioactivo. Según otro modo de realización de la invención, la forma farmacéutica oral consiste en dos poblaciones de microgránulos. El polímero hidrófobo está presente en cantidad suficiente para impedir la liberación inmediata del principio activo en condiciones normales de utilización de la forma farmacéutica oral según la invención.

15

10

5

De manera ventajosa, el soporte neutro está constituido ya sea por sacarosa y por almidón o por lo menos por un excipiente de naturaleza hidrófoba seleccionado de entre: la celulosa, los derivados de la celulosa (celulosa microcristalina), los derivados de los fosfatos (fosfatos de calcio), la sílice y los derivados de los silicatos (silicato de magnesio, silicato de aluminio y sus mezclas), o también cualquier tipo de excipiente apto para formar unas esferas de tamaño regular, por ejemplo el ácido tártrico.

20

Según otro modo de realización de la invención, la forma farmacéutica oral comprende unos microcomprimidos.

25

Los diferentes procedimientos de fabricación de los comprimidos, por ejemplo por compresión directa o por compresión después de granulación por vía húmeda o por vía seca, se presentan en "Remington's pharmaceutical Sciences, 16ª Ed, 1980, Mack Publ. Co. de Easton, PA, USA".

30

Las microcomprimidos según la invención pueden ser preparados por compresión directa o por cualquier otro procedimiento apropiado.

De manera ventajosa, las microcomprimidos según la presente invención se obtienen mezclando polvos sometidos a una homogenización en un mezclador en seco. La mezcla es sometida a continuación a una fuerza de compresión que confiere al comprimido resultante una dureza satisfactoria que permite la industrialización de su fabricación y su manipulación en unas condiciones normales sin precauciones operativas particulares.

35

Según un aspecto particular de la invención, la forma farmacéutica oral consiste en dos poblaciones de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico, comprendiendo la primera población de microcomprimidos por lo menos un principio activo y un agente gelificante, y comprendiendo la segunda población de microcomprimidos, desprovista de principio activo y de agente gelificante, por lo menos un activador de gelificación.

40

Se puede prever asimismo que la forma farmacéutica oral consista en dos poblaciones de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico, comprendiendo la primera población de microcomprimidos por lo menos un principio activo y un activador de gelificación, y comprendiendo la segunda población de microcomprimidos, desprovista principio activo y de activador de gelificación, por lo menos un agente gelificante.

45

En caso de uso inapropiado de la forma farmacéutica oral, por ejemplo por aplastamiento de los microcomprimidos en presencia de agua o de otro disolvente por ejemplo el alcohol, la primera población de microcomprimidos libera el principio activo y el agente gelificante y de manera concomitante y sin segregación posible, la segunda población de microcomprimidos libera el desencadenador de gelificación para reducir o preferentemente impedir la solubilización del principio activo contenido en los microcomprimidos.

50

Según otro modo de realización de la invención, la forma farmacéutica oral consiste en dos poblaciones de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico.

55

La primera población de microcomprimidos comprende por lo menos un principio activo y un activador de gelificación.

65

La segunda población de microcomprimidos comprende por lo menos un agente gelificante. Cada microcomprimido según la presente invención comprende por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable.

60

Opcionalmente, la primera población de microcomprimidos comprende un recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo. El polímero hidrófobo impide la liberación inmediata del principio activo. La capa de recubrimiento comprende, opcionalmente, por lo menos un plastificante y opcionalmente por lo menos un agente tensioactivo.

De manera ventajosa, el agente gelificante está presente en la forma farmacéutica final a razón de 1 a 100 mg, más preferentemente de 1 a 50 mg y aún más preferentemente de 1 a 30 mg.

De manera ventajosa, el activador de la gelificación está presente en la forma farmacéutica final a razón de 1 a 100 mg, más preferentemente de 1 a 50 mg y más preferentemente aún de 1 a 30 mg.

También de manera ventajosa, un polímero hidrosoluble y un polímero no hidrosoluble pueden entrar en la composición de una capa de recubrimiento del microgránulo o del microcomprimido. Este polímero hidrosoluble se selecciona de entre el grupo que comprende en particular la polivinilpirrolidona, la hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas, y el polímero no hidrosoluble se selecciona de entre el grupo que comprende en particular las resinas acrílicas y/o metacrílicas, los polímeros celulósicos, los polímeros vinílicos y sus mezclas.

Preferentemente, el o los principios activos son integrados en la capa activa del microgránulo en asociación con un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable, tal como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica para la fijación de principios activos en la superficie de soportes neutros. De esta manera, el método de fijación de la capa activa descrito en la patente EP 1 200 071 se puede utilizar para la fijación de la capa activa en el marco de la presente invención.

De manera preferida, la capa activa de microgránulos de acuerdo con la invención se aplica por pulverización de 20 una dispersión de principio activo en un disolvente (denominada dispersión de montaje). Ventajosamente, esta dispersión contiene también el agente aglutinante.

Entre los agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables, se utilizarán preferentemente unos agentes aglutinantes de naturaleza hidrófila y en particular unos derivados de la celulosa tales como la HPMC, en particular los grados Pharmacoat® 603 y Pharmacoat® 606, unos derivados de la polivinilpirrolidona, en particular el grado PVP K 30 y también unos derivados del polietilenglicol, en particular el polietilenglicol, cuyo peso molecular vale entre 3000 y 7000, tales como el PEG4000 y el PEG6000 en particular, y sus mezclas.

El disolvente de la dispersión de montaje pulverizado debe ser adaptado al principio activo o a la mezcla de principios activos empleados. Es posible así utilizar el agua, unos disolventes orgánicos, entre ellos el etanol o unas soluciones de hidroalcohólicas de diversas concentraciones para la realización de la solución o suspensión base de la capa activa.

Se puede añadir un agente tensioactivo a la fase de montaje para mejorar la solubilidad del principio activo o estabilizar la suspensión de montaje. El agente tensioactivo se utiliza en cantidades de 0 a 50% y preferentemente entre 0 y 20%. Entre los tensioactivos que se pueden utilizar, se pueden citar las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos (de las cuales los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc), siendo preferidos el sodio dodecilsulfato y el docusato de sodio, los aceites polioxietilenados, preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, los copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, los ésteres de sorbitán polioxietilenados (=polisorbatos), los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, los estearilfumaratos, preferentemente de sodio, el behenato de glicerol, el cloruro de benzalconio, el bromuro de acetiltrimetil amonio, el alcohol cetílico y sus mezclas.

En la medida de lo posible, es preferible utilizar unos disolventes no tóxicos y fácilmente eliminables por evaporación cuando tiene lugar el secado con el fin de que no quede ninguna traza en los microgránulos.

De manera ventajosa, los agentes gelificantes se seleccionan en los grupos de polímeros siguientes:

- los poliácidos acrílicos y sus derivados, de tipo Carbopol® (denominado Carbomer o carboxi polimetileno)
- los polioxietilenos (POE), y/o
- los alcoholes polivinílicos (APV)
- las polivinilpirrolidonas (PVP), y/o
  - las gelatinas, y/o

5

10

15

25

45

50

- los derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa), y/o
- polisacáridos, preferentemente en el subgrupo que comprende: los alginatos, en particular el alginato de sodio, las pectinas, las guar, las xantanas, los carragenanos, los gelanos, y sus mezclas.
- De manera ventajosa, cuando el activador de gelificación es un alginato, por ejemplo el Protanal® 120 o 200, el activador de gelificación es un catión divalente tal como el ion Ca²+, el ion Ba²+, el ion Zn²+, el ion Cu²+, el ion

Mg<sup>2+</sup>.

5

10

15

20

Cuando el agente gelificante es el Carbopol®, el activador de gelificación es un agente alcalinizante tal como el hidróxido de potasio, el bicarbonato de sodio, el hidróxido de sodio, el fosfato de sodio o una amina orgánica tal como la trietanolamina.

De manera general, el activador de gelificación utilizado en asociación con el agente gelificante permite la formación de puentes en ciertos sitios de las cadenas poliméricas del agente gelificante o también permite el refuerzo de la red polimérica.

De manera ventajosa, según la invención, el par agente gelificante/activador de gelificación se selecciona de entre las asociaciones siguientes:

- carboxi polimetileno (Carbopol®)/bicarbonato de sodio,
- alginato/ion Ca<sup>2+</sup>,
  - alginato/un derivado de arcilla, de tipo Veegum® (silicatos de magnesio y de aluminio),
  - goma xantana/un derivado de arcilla, de tipo Veegum® (silicatos de magnesio y de aluminio),
  - alcoholes polivinílicos/ion Cu<sup>2+</sup>,
  - pectinas/ion Ca<sup>2+</sup>,
- carboximetilcelulosa/Al<sup>2+</sup>,
  - goma gelana/Ca2+,
  - K-carragenano/K<sup>+</sup>
  - I-carragenano/Ca<sup>2+</sup>
- 25 Todas las diferentes poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos según la presente invención tienen la misma apariencia exterior, de manera que los microgránulos o las microcomprimidos que contienen el principio activo sean físicamente indiscernibles de las micropartículas o de los microcomprimidos que comprenden el agente de gelificación o el activador de gelificación. Esto con el objetivo de que la separación de las diferentes poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos, con vistas a un uso inapropiado, resulte imposible.

De manera ventajosa, el recubrimiento que permite indiferenciar las diferentes poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos está constituido por una película polimérica que puede ser coloreada, por ejemplo el Opadry®.

De manera ventajosa, el recubrimiento puede permitir controlar la liberación del principio activo contenido en los microgránulos o las microcomprimidos. El recubrimiento contiene entonces un polímero hidrófobo que impide la liberación inmediata del principio activo en cantidad comprendida entre 50% y 100%, preferentemente entre 50% y 90%, más preferentemente entre 50% y 80%, 50% y 70%, o 50% y 60%, de la masa seca de dicha capa de recubrimiento.

La tasa de recubrimiento representa la relación entre la cantidad de masa seca que constituye el recubrimiento que asegura una liberación prolongada del principio activo y la masa total del microgránulo o del microcomprimido antes del recubrimiento (en masa seca). La tasa de recubrimiento está comprendida entre 0,1% y 50% m/m, preferentemente, de 2% a 30% m/m, y, más preferentemente aún, de 5% a 30%. O en otras palabras, la relación entre la masa de barniz seco (= polímero y eventuales aditivos en masa seca) que constituye el recubrimiento que impide la liberación inmediata del principio activo y la masa total del microgránulo o del microcomprimido antes del recubrimiento (en masa seca) está comprendida entre 0,1% y 50% m/m, preferentemente, de 2% a 30% m/m, y, más preferentemente aún, de 5% a 30%.

Los polímeros utilizados para asegurar una liberación prolongada del principio activo son unos polímeros de naturaleza hidrófoba, preferentemente, seleccionados de entre el grupo de productos siguientes: los derivados no solubles de la celulosa, los derivados de (co)polímeros (met)acrílicos, los derivados vinílicos y sus mezclas.

Más preferentemente, el o los polímero(s) hidrófobo(s) que impide(n) la liberación inmediata del principio activo se selecciona(n) de entre el grupo de productos siguientes: la etilcelulosa, el acetato-butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros amonio-metacrilatos de tipo A y de tipo B vendidos con el nombre comercial Eudragit®, en particular el Eudragit® RS 30D, el Eudragit NE 30D, el Eudragit® RL 30D, el Eudragit® RS PO y el Eudragit® RL PO de la familia de los de poli(etil acrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetilo metacrilato), los polivinilacetatos y sus mezclas.

Se puede añadir un agente plastificante a la dispersión de recubrimiento a razón de 0% a 50% m/m, preferentemente, de 2% a 25% m/m, en masa seca de polímero de recubrimiento.

El agente plastificante se selecciona en particular de entre el grupo de productos siguientes: el glicerol y sus ésteres, preferentemente en el subgrupo siguiente: los triglicéridos de cadenas medias, los glicéridos acetilados, el gliceril-mono-estearato, el gliceril-triacetato, el gliceril-tributirato, los ftalatos, preferentemente en el subgrupo

40

45

siguiente: dibutiftalato, dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato, los citratos, preferentemente en el subgrupo siguiente: acetiltributilcitrato, acetiltrietilcitrato, tributilcitrato, trietilcitrato, los sebacatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: dietilsebacato, dibutilsebacato, los adipatos, los azelatos, los benzoatos, el clorobutanol, los polietilenglicoles, los aceites vegetales, los fumaratos, preferentemente el dietilfumarato, los malatos, preferentemente el dietilmalato, los oxalatos, preferentemente el dietiloxalato, los succinatos; preferentemente el dibutilsuccinato, los butiratos, los ésteres del alcohol cetílico, los malonatos, preferentemente el dietilmalonato, el aceite de ricino (siendo éste particularmente preferido), y sus mezclas.

Más preferentemente, el agente plastificante se selecciona de entre el grupo de productos siguientes: los monoglicéridos acetilados, en particular el Myvacet® 9-45, el trietilcitrato (TEC), el dibutilsebacato, la triacetina y sus mezclas.

El agente tensioactivo está presente opcionalmente en el recubrimiento a razón de 0 a 30% m/m, preferentemente de 0 a 20% m/m, y más preferentemente aún, de 5 a 15% de la masa seca de plastificante. El agente tensioactivo se selecciona preferentemente de entre el grupo de productos siguientes: las sales alcalinas o alcalinotérreas de los ácidos grasos (preferentemente los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc), siendo preferidos el sodio dodecil sulfato y el docusato de sodio, los aceites polioxietilenados, preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, los copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, los ésteres de sorbitán polioxietilenados (=polisorbatos), los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, los estearilfumaratos, preferentemente de sodio, el behenato de glicerol, el cloruro de benzalconio, el bromuro de acetiltrimetil amonio, el alcohol cetílico y sus mezclas.

Una cara inerte puede estar presente en el recubrimiento a razón de 0 a 50% m/m, preferentemente de 0 a 20% m/m, y más preferentemente aún, de 5 a 20% de la masa seca del polímero de recubrimiento.

La carga inerte uniformemente distribuida en el recubrimiento se selecciona de entre el grupo que comprende en particular el talco, la sílice coloidal anhidra, el estearato de magnesio, el monoestearato de glicerol y sus mezclas.

30 La forma farmacéutica oral a base de microcomprimidos según la presente invención puede presentarse en forma de bolsita o de embalaje de dosis unitaria de microcomprimidos o de comprimidos obtenidos a partir de microgránulos, o de cápsula que contiene unos microgránulos.

La forma farmacéutica oral a base de microcomprimidos según la presente invención puede presentarse en forma de bolsita o de embalaje mododosis de microcomprimidos o de cápsula que contiene unos microcomprimidos.

La forma farmacéutica oral a base de microgránulos o de microcomprimidos según la presente invención comprende unos microgránulos o unos microcomprimidos ya sea de liberación modificada del principio activo o de liberación inmediata del principio activo.

Para preparar los microcomprimidos según la presente invención, se utilizarán los excipientes conocidos por el experto en la materia.

45 Por ejemplo, los azúcares y los carbohidratos se utilizan habitualmente como aglutinantes y desagregantes en la formulación de comprimidos debido a su sabor agradable.

La lactosa directamente comprimible es uno de los excipientes de entre los más utilizados en compresión directa: sin embargo, es incompatible con ciertos principios activos.

El almidón directamente comprimible (o almidón pregelatinizado) sufre un tratamiento químico y mecánico para evitar la agregación de los granos de almidón. Está constituido por 5% de amilosa, 15% de amilopectina y 80% de almidón no modificado. Se utiliza como aglutinante (en forma de engrudo), como diluyente o como desintegrante.

La sacarosa directamente comprimible contiene entre 95 y 98% de sacarosa y un aditivo como el almidón, la maltodextrina, el azúcar invertido o un lubricante. Se utiliza como aglutinante y sobre todo como diluyente.

Entre los otros excipientes para compresión directa están el manitol, la celulosa microcristalina y el fosfato dicálcico. También se han desarrollado unos gránulos para compresión directa que presentan una buena fluidez a base de fructosa, de lactitol o de xilitol, se preparan por atomización o por aglomeración.

Las unidades galénicas según la invención pueden estar peliculadas, ya sea para mejorar su aspecto, o para enmascarar el color, o para proteger el principio activo de la luz, de la humedad u del oxígeno del aire.

65

15

20

25

40

50

55

## El principio activo

La capa activa que constituye los microgránulos de acuerdo con la invención comprende por lo menos un principio activo farmacéutico que puede ser de cualquier naturaleza.

5

Los microgránulos o los microcomprimidos según la presente invención pueden comprender como principio activo, los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central.

10

Los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central se seleccionan preferentemente de entre los anti-epilépticos, los anti-parkinsonianos, los psicoestimulantes, los psicotrópicos, los antidepresivos, los ansiolíticos y los anti-psicóticos por ejemplo.

15

Los analgésicos se pueden seleccionar de entre los analgésicos no opiáceos, opiáceos débiles, opioides mixtos, morfínicos o espasmódicos.

De forma aún más precisa, el principio activo utilizado se selecciona de entre los compuestos siguientes: Alfentanilo, Alfametilfentanilo, Buprenorfina, Codeína, Dextropropoxifeno, Dihidrocodeína, Hidrocodona, Hidromorfona, Metadona, Morfina, Oxicodona, Oximorfona, Sufentanilo y Tramadol, las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y mezclas de estos compuestos y/o de sus sales.

20

25

## El procedimiento de preparación de los microgránulos

Los microgránulos de la presente invención se pueden preparar mediante el procedimiento que comprende las etapas siguientes:- la introducción de soportes esféricos neutros en un recinto de reacción de lecho fluidizado, - la pulverización sobre estos soportes esféricos neutros de por lo menos un principio activo en solución o en suspensión en un disolvente orgánico y/o acuoso adicionado con por lo menos un polímero hidrosoluble o no hidrosoluble, - la pulverización de una suspensión de recubrimiento que comprende por lo menos un polímero hidrófobo sobre las partículas recubiertas obtenidas en la etapa anterior, - eventualmente, el secado de los microgránulos medicamentosos así obtenidos.

30

## Preparación de la dispersión de montaje

La etapa denominada de montaje de la capa activa de acuerdo con la presente invención permite obtener unos microgránulos cuyo contenido en activo es al mismo tiempo preciso y uniforme.

35

La dispersión denominada de montaje es la dispersión en la que se van a disolver o poner en suspensión el o los principios activos (dispersados) y que va a ser pulverizada sobre la superficie de los microgránulos. Esta dispersión contiene ventajosamente un agente aglutinante convencional también disuelto.

40 Montaje de la capa activa

El principio activo se aplica sobre los gránulos de una manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada por ejemplo. De una manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, del o de los principios activos y eventualmente de un aglutinante que se disuelven o se dispersan en la solución de montaje, lo cual garantiza para esta etapa del procedimiento una perfecta homogeneidad de contenido.

El tiempo necesario para el montaje es muy variable y depende de la cantidad de activo a pulverizar y de su solubilidad en la solución de montaje. De manera general, está comprendido entre 1 y 10 horas.

50

60

45

Al final de la etapa de montaje, los microgránulos son secados en lecho fluidizado o en turbina perforada y después tamizados.

Según una variante de la presente invención, la capa de agente gelificante puede ser aplicada ya sea directamente sobre el neutro (gránulo), o sobre la capa activa después del secado de esta última.

#### Aplicación del activador de gelificación

El activador de gelificación se aplica sobre los neutros (gránulos) de manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada por ejemplo.

## Recubrimiento de los microgránulos

El polímero de recubrimiento se aplica sobre los microgránulos anteriores de manera convencional por pulverización en lecho fluidizado o en turbina perforada por ejemplo. De una manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, del o de los polímeros de recubrimiento y

eventualmente de un plastificante y/o de un agente tensioactivo y/o de una carga inerte que se disuelven o dispersan en un disolvente adaptado.

Se puede utilizar una solución orgánica de polímero para el recubrimiento: en este caso, el procedimiento consiste en la pulverización de la solución y un secado en el mismo equipo.

Si el vehículo es el agua, se utiliza una dispersión acuosa de polímero, se debe añadir un plastificante para mejorar la calidad del recubrimiento. El método consiste entonces en la pulverización de la dispersión, un secado en el mismo equipo y, si es necesario, una etapa de maduración de la película de recubrimiento (también denominada 'curing') que permite la obtención de una película homogénea y uniforme. El curing se puede realizar en lecho fluidizado, en turbina perforada o en horno por ejemplo.

El tiempo necesario para el recubrimiento es muy variable y depende de la cantidad de polímero a pulverizar. De manera general, está comprendido entre 1 y 10 horas.

Al final de la etapa de recubrimiento, los microgránulos son secados en lecho fluidizado y después tamizados.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la presente invención. No constituyen en ningún caso un límite de las posibilidades.

#### **Ejemplos**

5

10

15

20

25

30

35

40

#### Ejemplo 1a: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al uso inapropiado

a) Preparación de la población 1, que incluye el principio activo y el gelificante.

El principio activo utilizado es el sulfato de morfina.

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600 µm.

El agente gelificante utilizado es un derivado de poliácidos acrílicos, de tipo Carbopol® 971 o 974.

El agente aglutinante utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa 603 (HPMC 603).

El Carbopol® es solubilizado en el agua, y se añaden después la HPMC 603 y finalmente el sulfato de morfina a

dicha solución acuosa, constituyendo la solución de montaie. La solución de montaie es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que confiere las propiedades de liberación prolongada a esta población de microgránulos.

Fórmulas de las diferentes poblaciones 1 (que incluyen el principio activo y el gelificante):

	Prototipo A	Prototipo A		Prototipo B		
	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Núcleos neutros	750,0 g	31,6%	750,0 g	30,0%	750,0 g	31,6%
Carbopol	-	-	-		375,0 g	15,8%
971®						
Carbopol	375,0 g	15,8%	500,0 g	20,0%	-	-
974®						
HPMC 603	250,0 g	10,5%	250,0 g	10,0%	250,0 g	10,5%
Sulfato de morfina	750,0 g	31,6%	750,0 g	30,0%	750,0 g	31,6%
Recubrimiento LP	250,0 g	10,5%	250,0 g	10,0%	250,0 g	10,5%
Total masa seca	2375,0 g	100,0%	2500,0 g	100,0%	2375,0 g	100,0%
* Expresado en materia seca						

## b) Preparación de la población 2 que incluye el activador de gelificación: el bicarbonato de sodio

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600 µm.

El agente aglutinante utilizado es el polioxietilenglicol 6000 (PEG 6000).

El activador de gelificación es el bicarbonato de sodio.

10

45

El PEG 6000, y después el bicarbonato de sodio son solubilizados en el agua, constituyendo la solución de montaje. La solución de montaje es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que permite evitar que el bicarbonato de sodio sea liberado en el marco de una utilización normal.

5 Fórmulas de las diferentes poblaciones 2 (que incluyen el activador):

	Prototipo A		Prototipo B		Prototipo C	
	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Núcleos neutros	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
PEG 6000	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Bicarbonato de Na	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Recubrimiento LP	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Total masa seca	3000,0 g	100,0%	3000,0 g	100,0%	3000,0 g	100,0%
* Expresado en materia seca						

#### c) Mezcla de las poblaciones 1 y 2.

15

30

Las poblaciones 1 y 2 de cada prototipo A, B y C son respectivamente mezcladas a continuación antes de la puesta en cápsulas según las proporciones siguientes:

	Prototipo A		Prototipo B		Prototipo C	
	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Población 1 (con activo)	1900,0 g	67,9%	2000,0 g	62,5%	1900,0 g	67,9%
Población 2 (con activador)	900,0 g	32,1%	1200,0 g	37,5%	900,0 g	32,1%
Total masa seca	2800,0 g	100,0%	3200,0 g	100,0%	2800,0 g	100,0%

## Ejemplo 1b: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al uso inapropiado

a) Preparación de la población 1, que incluye el principio activo y el agente gelificante.

El principio activo utilizado es el sulfato de morfina.

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600  $\mu$ m.

El gelificante utilizado es un derivado de alginato, de tipo Protanal® 120 o 200.

25 El agente aglutinante utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa 603 (HPMC 603).

El Protanal® es solubilizado en agua, y después se añaden la HPMC 603 y finalmente el sulfato de morfina a esta solución acuosa, constituyendo la solución de montaje. La solución de montaje es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que confiere las propiedades de liberación prolongada a esta población de microgránulos.

Fórmulas de las diferentes poblaciones 1 (que incluyen el principio activo y el gelificante):

	Pro	Prototipo A		otipo B	Prototipo C	
	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Núcleos neutros	750,0 g	31,6%	750,0 g	31,6%	750,0 g	33,4%
Protanal 120®	-	-	375,0 g	15,8%	250,0 g	11,1%
Protanal 200®	375,0 g	15,8%	-	-	-	-
HPMC 603	250,0 g	10,5%	250,0 g	10,5%	250,0 g	11,1%
Sulfato de	750,0 g	31,6%	750,0 g	31,6%	750,0 g	33,3%
morfina			_			
Recubrimiento LP	250,0 g	10,5%	250,0 g	10,5%	250,0 g	11,1%
Total masa seca	2375,0 g	100,0%	2375,0 g	100,0%	2250,0 g	100,0%
* Expresado en ma	ateria seca					

## 35 <u>b) Preparación de la población 2 que incluye el activador de gelificación: el cloruro de calcio</u>

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600  $\mu m$ .

El agente aglutinante utilizado es el polioxietilenglicol 6000 (PEG 6000). El activador es el cloruro de calcio.

El PEG 6000, y después cloruro de calcio son solubilizados en el agua, constituyendo la solución de montaje. La solución de montaje es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que permite evitar que el cloruro de calcio sea liberado en el marco de una utilización normal.

Fórmulas de diferentes poblaciones 2 (que inlcuyen el activador):

	Prototipo A		Pro	totipo B	Prototipo C	
	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Núcleos neutros	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
PEG 6000	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Cloruro de calcio	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Recubrimiento LP	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%	750,0 g	25,0%
Total masa seca	3000,0 g	100,0%	3000,0 g	100,0%	3000,0 g	100,0%
* Expresado en ma	teria seca				•	

## c) Mezcla de las poblaciones 1 y 2

Las poblaciones 1 y 2 de cada prototipo A, B y C son respectivamente mezcladas a continuación antes de la puesta en cápsulas según las proporciones siguientes:

	Prototipo A		Prototipo B		Prototipo C	
	Cantidad Composición		Cantidad	Composición	Cantidad	Composición
	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*	(g)	centesimal*
Población 1 (con activo)	1900,0 g	86,4%	1900,0 g	86,4%	1800,0 g	85,7%
Población 2 (con activador)	300,0 g	13,6%	300,0 g	13,6%	300,0 g	14,3%
Total masa seca	2200,0 g	100,0%	2200,0 g	100,0%	2100,0 g	100,0%

## Ejemplo 1c: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al uso inapropiado

a) Preparación de la población 1, que incluye el principio activo y el gelificante.

El principio activo utilizado es el sulfato de morfina.

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600  $\mu m$ .

El gelificante utilizado es una goma xantana, de tipo Vanzan®.

El agente aglutinante utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa 603 (HPMC 603).

30 La goma xantana es solubilizada en el agua, y se añaden después la HPMC 603 y finalmente el sulfato de morfina a esta solución acuosa, constituyendo la solución de montaje. La solución de montaje es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que confiere las propiedades de liberación prolongada a esta población de microgránulos.

35 Fórmulas de las diferentes poblaciones 1 (que incluyen el principio activo y el gelificante):

		Prototipo A			
	Cantidad (g)	Composición centesimal*			
Núcleos neutros	750,0 g	35,2%			
Vanzan®	125,0 g	5,9%			
HPMC 603	250,0 g	11,8%			
Sulfato de morfina	750,0 g	35,3%			
Recubrimiento LP	250,0 g	11,8%			
Total masa seca	2125,0 g	100,0%			
* Expresado en materia seca					

b) Preparación de la población 2 que incluye el activador de gelificación: el silicato de magnesio y de aluminio.

40 Los núcleos neutros utilizados son unasesferas de azúcar (Neutres #30 NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 a 600 μm.

12

10

15

5

20

25

El agente aglutinante utilizado es el polioxietilenglicol 6000 (PEG 6000).

El activador es el silicato de magnesio y de aluminio.

El PEG 6000, y después el silicato de magnesio y de aluminio son dispersados en el agua, constituyendo la suspensión de montaje. La suspensión de montaje es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt), así como la suspensión de recubrimiento que permite evitar que el silicato de magnesio y de aluminio sea liberado en el marco de una utilización normal.

Fórmulas de la población 2 (que incluye el activador):

		Prototipo A		
	Cantidad (g)	Composición centesimal*		
Núcleos neutros	750,0 g	20,0%		
PEG 6000	750,0 g	20,0%		
Silicato de magnesio y de aluminio	1500,0 g	40,0%		
Recubrimiento LP	750,0 g	20,0%		
Total masa seca	3750,0 g	100,0%		
* Expresado en materia seca				

## c) Mezcla de poblaciones 1 y 2

5

10

15

Las poblaciones 1 y 2 son respectivamente mezcladas a continuación antes de la puesta en cápsulas según las proporciones siguientes:

	Prototipo A			
	Cantidad (g) Composición centesimal			
Población 1 (con activo)	1700,0 g	68,0%		
Población 2 (con activador)	800,0 g	32,0%		
Total masa seca	2500,0 g	100,0%		

# 20 Ejemplo 2: Microcomprimidos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al uso inapropiado

## a) Preparación de la población 1

La población 1 que incluye el principio activo y el gelificante.

El principio activo utilizado es el sulfato de morfina.

Se introduce en un mezclador el principio activo, la celulosa microcristalina (Avicel PH102) y el Protanal 120. Se prepara una mezcla homogénea.

Se detiene el mezclador y se añade el estearato de magnesio y continúa la operación de mezclado durante 1 a 5 minutos según la masa de la mezcla.

La máquina de comprimir está equipada con punzones adaptados para la fabricación de microcomprimidos y está regulada para obtener unos microcomprimidos de masa del orden de 30 mg.

#### b) Preparación de la población 2

40 La población 2 que incluye el activador de gelificación.

Se introduce en un mezclador la celulosa microcristalina (Avicel PH102) y el cloruro de calcio. Se prepara una mezcla homogénea.

45 Se detiene el mezclador y se añade el estearato de magnesio y continúa la operación de mezclado durante 1 a 5 minutos según la masa de la mezcla.

La máquina de comprimir está equipada con punzones adaptados para la fabricación de microcomprimidos y está regulada para obtener unos microcomprimidos de masa del orden de 30 mg.

Fórmulas de las diferentes poblaciones:

Población 1	%	g
Protanal 120	16,67%	100,0
Sulfato de morfina	33,33%	200,0
Avicel PH102	32,92%	197,5
Estearato de Mg	0,42%	2,5
Recubrimiento LP	16,67%	100,0
Total	100,01%	600,0
Población 2	%	g
Cloruro de calcio	41,67%	250,0
Avicel PH102	41,25%	247,5
Estearato de Mg	0,42%	2,5
Recubrimiento LP	16,67%	100,0
Total	100,00%	600,0

Suspensión de recubrimiento LP:

5

	Cantidad
Eudragit L30D-55	63,33%
Talco	12,5%
Trietilcitrato	20,83%
Sílice coloidal	3,33%
Total masa seca	100%

La suspensión de recubrimiento que confiere las propiedades de liberación prolongada a esta población de microcomprimidos es pulverizada en lecho fluidizado (Glatt).

## 10 b) Mezcla de las poblaciones 1 y 2

Las poblaciones 1 y 2 son respectivamente mezcladas a continuación antes de la puesta en cápsulas según las proporciones siguientes:

Mezcla	%	g
Población 1	71,43%	600,0
Población 2	28,57%	240,0
Total	100,00%	840,0

15

Ejemplo 3: Prueba de trituración de microgránulos realizados según el ejemplo 1a

	Población 1	Población 2
Neutros	60,00 mg	40.00 mg
PEG6000		40.00 mg
HPMC	20,00 mg	
NaHCO3		40.00 mg
Carbopol 974	40,00 mg	
Carbopol 971		
ej: Morfina	60,00 mg	
Recubrimiento LP	20,00 mg	
Total	200,00 mg	120.00 mg
Total para 1 cápsula		320,00 mg

Los microgránulos de una cápsula son aplastados y después diluidos en 1 ml de agua. La solución resultante es un gel compacto inadecuado para la inyección IV.

Cuando se repite el mismo experimento con 2, 5 o 10 ml, la solución resultante es un gel viscoso inadecuado para la inyección IV.

Ejemplo 4: El ejemplo 2 se repitió con las 4 formulaciones siguientes

## Ejemplo 4a:

Población 1	peso (g)	mg/cp	%
Hidromorfona HCl	64,00	4,80	16,0
Carbopol 71G	111,30	8,35	27,8
Kolidon SR	222,70	16,70	55,7
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0
Población 2	peso (g)	mg/cp	%
Bicarbonato de sodio	160,00	12,00	40,0
Avicel pH200	236,00	17,70	59,0
Syloid	2,00	0,15	0,5
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,0	100,0

5

10

La forma farmacéutica final para este ejemplo es una mezcla de microcomprimidos de las poblaciones 1 y 2 con por ejemplo la relación siguiente: 5 microcomprimidos de la población 1 y 4 microcomprimidos de la población 2. Esto corresponde a una dosis de 24 mg de hidromorfona HCl por unidad de toma. La cantidad de gelificante (Carbopol 71G) es de 42 mg y la de activador de la gelificación (bicarbonato de sodio) de 48 mg. Esta mezcla de microcomprimidos puede ser puesta en cápsulas o en embalaje de dosis unitaria.

#### Ejemplo 4b:

Población 1	peso (g)	mg/cp	%
Hidromorfona HCI	64,00	4,80	16,0
Protanal LF 200	111,30	8,35	27,8
Kolidon SR	222,70	16,70	55,7
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0
Población 2	peso (g)	mg/cmp	%
Cloruro de calcio	160,00	12,00	40,0
Avicel pH200	236,00	17,70	59,0
Syloid	2,00	0,15	0,5
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0

15

20

La forma farmacéutica final para este ejemplo es una mezcla de microcomprimidos de las poblaciones 1 y 2 por ejemplo con la siguiente relación: 7 microcomprimidos de la población 1 y 1 microcomprimido de la población 2. Esto corresponde a una dosis de 34 mg de Hidromorfona HCl por unidad de toma. La cantidad de gelificante (Protanal LF 200) es de 58 mg y la del activador de la gelificación (cloruro de calcio) de 12 mg. Esta mezcla de microcomprimidos puede ser puesta en cápsulas o en embalaje de dosis unitaria.

Ejemplo 4c:

Población 1	peso (g)	mg/cp	%
Oxicodona HCl	64,00	4,80	16,0
Carbopol 71G	111,30	8,35	27,8
Avicel PH200	222,70	16,70	55,7
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0
Población 2	peso (g)	mg/cp	%
Bicarbonato de sodio	160,00	12,00	40,0
Avicel PH200	236,00	17,70	59,0
Syloid	2,00	0,15	0,5
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,0	100,0

25

La forma farmacéutica final para este ejemplo es una mezcla de los microcomprimidos de las poblaciones 1 y 2 con por ejemplo la relación siguiente: 9 microcomprimidos de la población 1 y 8 microcomprimidos de la población 2. Esto corresponde a una dosis de 43 mg de oxicodona HCl por unidad de toma. La cantidad de gelificante (Carbopol 71G) es de 75 mg y la del activador de la gelificación (bicarbonato de sodio) de 96 mg. Esta mezcla de microcomprimidos puede ser puesta en embalaje de dosis unitaria o en bolsita.

Ejemplo 4d:

Población 1	peso (g)	mg/cp	%
Oxicodona HCl	64,00	4,80	16,0
Goma xantana	111,30	8,35	27,8
Kolidon SR	222,70	16,70	55,7
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0
Población 2	Peso (g)	mg/cp	Cantidad (%)
Veegum NF-F	160,00	12,00	40,0
Syloid 244	4,00	0,30	1,0
Avicel Ph200	234,00	17,55	58,5
Estearato de Mg	2,00	0,15	0,5
Total	400,00	30,00	100,0

La forma farmacéutica final para este ejemplo es una mezcla de los microcomprimidos de las poblaciones 1 y 2 con por ejemplo la relación siguiente: 2 microcomprimidos de la población 1 y 8 microcomprimidos de la población 2. Esto corresponde a una dosis de 9,6 mg de oxicodona HCl por unidad de toma. La cantidad de gelificante (goma xantana) es de 16,7 mg y la del activador de la gelificación (Veegum NF-F) de 96 mg. Esta mezcla de microcomprimidos puede ser puesta en embalaje de dosis unitaria o en bolsita.

#### Ejemplo 5: Ensayos de extracción realizados en las formas farmacéuticas de los ejemplos 4.

15

20

25

30

35

40

El método utilizado es el siguiente: los microcomprimidos de la forma farmacéutica final son triturados durante 2 minutos en un mortero con la ayuda de un mazo con el fin de reducirlos a polvo fino. Este polvo es trasvasado a continuación a unos vasos de precipitado de 20 ml en los que se encuentra una barra imantada, se añaden 10 ml de los diferentes disolventes y la agitación se pone en marcha durante 5 minutos exactamente. Después, las muestras se filtran sobre filtro de papel en un tubo de vidrio durante 1 h exactamente. Si no pasa ningún filtrado, la muestra se filtra con la ayuda de una jeringa equipada con un filtro de fibra de vidrio de porosidad 1 µm (GF/B). El filtrado obtenido se diluye a 1/10<sup>a</sup> en HCl 0,1 N. En el caso en el que no se obtiene ningún filtrado, se concluye que se pudo extraer 0% del principio activo. Finalmente, las muestras pasan por HPLC con el objetivo de determinar el porcentaje de principio activo extraído.

Con respecto a la Oxicodona HCl, el análisis por HPLC se efectúa con una columna C18 en fase inversa con detección de UV a 280 nm. El disolvente de elución es una mezcla de agua, de ácido heptansulfónico y de acetonitrilo.

Con respecto a la Hidromorfona HCI, el análisis por HPLC se efectúa con una columna C18 en fase inversa con detección de UV a 230 nm. El disolvente de elución es una mezcla de agua, de ácido heptansulfónico y de acetonitrilo.

Las tablas siguientes agrupan los resultados de extracción de las diferentes formulaciones de los ejemplos 4.

Los porcentajes presentados corresponden al porcentaje de principio activo que pasa en el filtrado después de la trituración y extracción en los diferentes disolventes probados. Esto corresponde al porcentaje de la dosis inicial contenida en la forma farmacéutica que podría inyectarse una persona que desea usarla inapropiadamente.

En la columna izquierda de cada tabla se presenta el % recuperable cuando se utilizan para la extracción sólo los microcomprimidos con principio activo y gelificante (población 1). En la columna derecha, a la población 1 se añaden unos microcomprimidos de la población 2. Las cantidades utilizadas para realizar estos ensayos son las presentadas en el ejemplo 4.

El interés de probar en paralelo con y sin la población 2 permite poner en evidencia su interés en el marco de la presente invención.

## 45 Ejemplo 5a: Resultados obtenidos con la forma farmacéutica final del ejemplo 4a

Gelificante	Carbopol (42 mg)	
Activador de gelificación	- Bicarbonato de Na (48	
Principio activo	Hidromorfona (24 mg), LP	
Disolvente	% recuperado % recuperado	
Agua	33,3 %	0,0 %
Agua + 40% de EtOH	25,4 %	6.7 %

Ejemplo 5b: Resultados obtenidos con la forma farmacéutica final del ejemplo 4b.

Gelificante	Protanal (58 mg)	
Activador de gelificación	-	CaCl2 (12 mg)
Principio activo	Hidromorfona (34 mg)	
Disolvente	% recuperado	% recuperado
Agua	29,1%	0,0%
Agua + 40% de EtOH	29,1%	17,2%

#### Ejemplo 5c: Resultados obtenidos con la forma farmacéutica final del ejemplo 4c.

Gelificante	Carbopol (75 mg)		
Activador de gelificación	- Bicarbonato de Na (96		
Principio activo	Oxicodona (43 mg) IR		
Disolvente	% recuperado	% recuperado	
Agua	37,2%	0,0%	
HCI 0,1 N	19,6%	16,0%	

Ejemplo 5d: Resultados obtenidos con la forma farmacéutica final del ejemplo 4d.

Gelificante	Goma xantana (16,7 mg)	
Activador de gelificación	-	Veegum (96 mg)
Principio activo	Oxicodona (9,6 mg)	
Disolvente	% recuperado	% recuperado
Agua	0,0 %	0,0 %
Agua + 40% de EtOH	0,0 %	0,0 %
Etanol	57,2 %	11,4%
HCI 0,1N	15,9%	0,7 %
Vinagre de cocina	7,3 %	0,5 %

## 10 Ejemplo 6: Ensayos de disolución realizados en las formas farmacéuticas de los ejemplos 4.

Con el objetivo de demostrar que se pueden contemplar diferentes tipos de perfiles de liberación, se realizaron diferentes ensayos de disolución en las diferentes fórmulas de los ejemplos 4, en los microcomprimidos no aplastados.

Las condiciones de disolución son las siguientes:

5

15

20

25

Para el principio activo Hidromorfona HCl, los ensayos de disolución se llevaron a cabo en baño de disolución de acuerdo con la Farmacopea Europea, estando los agitadores de cada recipiente equipados con palas que giran a 100 rpm. El medio de disolución utilizado está compuesto por 500 ml de tampón pH 6,8 a 37°C. Realizándose el análisis de los diferentes puntos de disolución por HPLC a 230 nm según el método descrito en el ejemplo 5.

Para el principio activo oxicodona HCl, los ensayos de disolución se llevaron a cabo en baño de disolución de acuerdo con la Farmacopea Europea, estando los agitadores de cada recipiente equipados con cestas que giran a 100 rpm. El medio de disolución utilizado está compuesto por 900 ml de tampón pH 1,2 a 37°C. Realizándose el análisis de los diferentes puntos de disolución por HPLC a 230 nm según el método descrito en el ejemplo 5.

30 Los resultados obtenidos se presentan en la figura 1. Los perfiles de disolución son diferentes unos de otros, demostrando que a pesar de una gelificación intensa cuando la forma es usada inapropiadamente, cuando los comprimidos están intactos, es posible obtener unos perfiles de liberación más o menos rápidos.

#### REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral a base de microgránulos y/o de microcomprimidos que comprende dos poblaciones de microgránulos o de microcomprimidos de igual apariencia exterior, comprendiendo la primera población por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia y un agente gelificante, y comprendiendo la segunda población, desprovista de principio activo y de agente gelificante, por lo menos un activador de gelificación,

5

25

35

- en la que el activador de gelificación, en asociación con el agente gelificante permite la formación de puentes en ciertos sitios de las cadenas poliméricas del agente gelificante y/o permite el refuerzo de la red polimérica del agente gelificante.
  - 2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, constituida por microgránulos o por microcomprimidos.
- 3. Forma farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada por una primera población de microgránulos que comprende un soporte neutro y por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y eventualmente un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable y un agente gelificante presente o bien en la capa de montaje, o bien en una capa separada, y una segunda población de microgránulos que comprende un soporte neutro y por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un activador de gelificación.
  - 4. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que los agentes gelificantes se seleccionan de entre los poliácidos acrílicos y sus derivados, los polioxietilenos, los alcoholes polivinílicos, las polivinilpirrolidonas (PVP), las gelatinas, los derivados de la celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, los polisacáridos, preferentemente en el subgrupo que comprende: el alginato de sodio, las pectinas, las guar, las xantanas, los carragenanos, los gelanos, y sus mezclas.
- 5. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el par agente gelificante/activador de gelificación se selecciona de entre carboxi polimetileno/bicarbonato de sodio, alginato/ion Ca<sup>2+</sup>, alginato/silicatos de magnesio y de aluminio y goma xantana/silicatos de magnesio y de aluminio.
  - 6. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el agente gelificante está presente en la unidad galénica a razón de 1 a 100 mg, más preferentemente de 1 a 50 mg y más preferentemente aún de 1 a 30 mg.
  - 7. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el activador de la gelificación está presente en la unidad galénica a razón de 1 a 100 mg, más preferentemente de 1 a 50 mg y más preferentemente aún de 1 a 30 mg.
  - 8. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que los microgránulos y/o los microcomprimidos comprenden un recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo para impedir la liberación inmediata del principio activo.
- 9. Forma farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que el polímero hidrófobo se selecciona de entre la etilcelulosa, el acetato-butirato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros amonio-metacrilatos de tipo A y de tipo B vendidos con el nombre comercial de Eudragit®, en particular el Eudragit® RS 30D, el Eudragit NE 30D, el Eudragit® RS PO y el Eudragit® RL PO de la familia de los poli(etil acrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetil metacrilato), los polivinilacetatos y sus mezclas.
  - 10. Forma farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que el recubrimiento comprende por lo menos un plastificante.
- 11. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que el principio activo se selecciona de entre los analgésicos y en particular los analgésicos no opiáceos, opiáceos débiles, opioides mixtos, morfínicos o espasmódicos, en particular la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina, la oxicodona, la oximorfona, el tramadol y sus derivados.
- 12. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los microgránulos o los microcomprimidos son acondicionados en forma de cápsula.
  - 13. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los microgránulos o los microcomprimidos son acondicionados en forma de comprimido multiparticulado.
- 65 14. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los microgránulos o los microcomprimidos son acondicionados en embalaje de dosis unitaria.

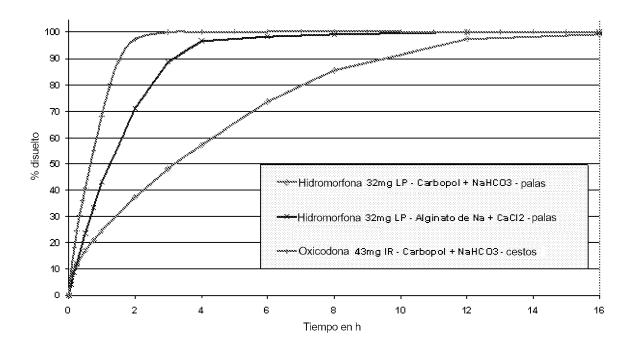


Figura 1