

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157107-00000-0000

Fecha: 2013-07-03 16:45:41

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 143

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMA DE DOSIFICACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		ación
				
		No. 13-157107- -00000-0000		
		Fecha: 2013-07-03 16:45:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
		Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
		Act. 411 PRESENTACION Folios: 143		
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES				
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT				
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad	
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
	Solicitud Internacional No.	PCT/GB2011/052455	Fecha	2010/12/09
	Publicación Internacional No.	WO 2012/076907 A2	Fecha	2012/06/14
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN			
FORMA DE DOSIFICACIÓN				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
	A61K 009/016, A61K 009/020, A61P 025/004			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	EURO-CELTIQUE S.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
	DIRECCIÓN	2, Avenue Charles de Gaulle, Luxemburgo L-1653, Luxemburgo	No. TELÉFONO	3 47 36 11
	CIUDAD	Luxemburgo	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
	PAÍS DE RESIDENCIA	Luxemburgo		Luxemburgo
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD	
	1. MOHAMMAD	Hassan	Británico	
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)			
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
	1. Reino Unido		Cambridgeshire	c/o Mundipharma Research Limited, 191 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0GW, Reino Unido
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
REINO UNIDO		GB	1020895.7	2010/12/09
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-0062709</u> No. <u>13-0063206</u>	Fecha: <u>2013/06/26</u> Fecha: <u>2013/06/26</u>	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>TP#23555 CSJ</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>114</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>52</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>6</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 42 reivindicaciones adicionales a 10 por \$1.260.000.

FIGURA CARACTERISTICA

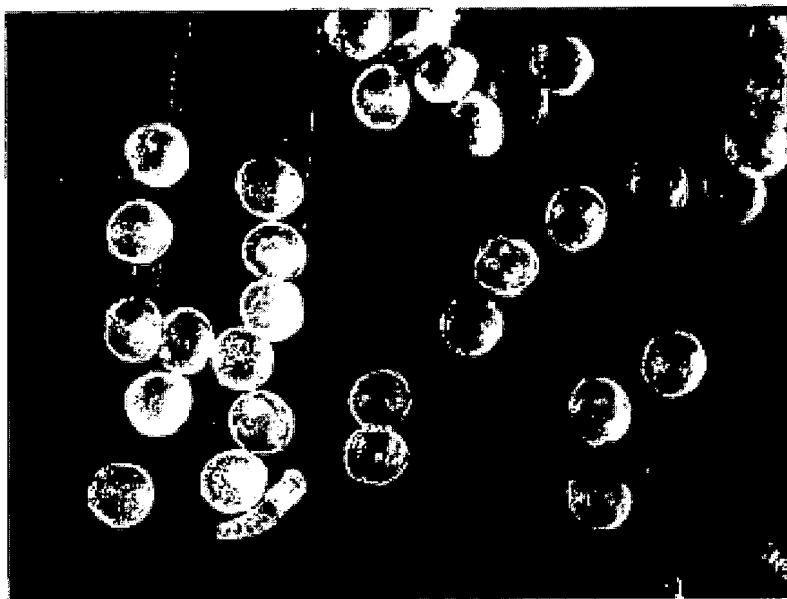


FIG. 8a

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/076907 A2

(43) International Publication Date
14 June 2012 (14.06.2012)

(51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2011/052455

(22) International Filing Date:
9 December 2011 (09.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1020895.7 9 December 2010 (09.12.2010) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-
CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 2, Avenue Charles de Gaulle,
L-1653 Luxembourg (LU).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MOHAMMAD, Has-
san [GB/GB]; c/o Mundipharma Research Limited, 191
Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cam-
bridgeshire CB4 0GW (GB).

(74) Agent: MARKS & CLERK LLP; 62-68 Hills Road,
Cambridge, Cambridgeshire CB2 1LA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: DOSAGE FORM

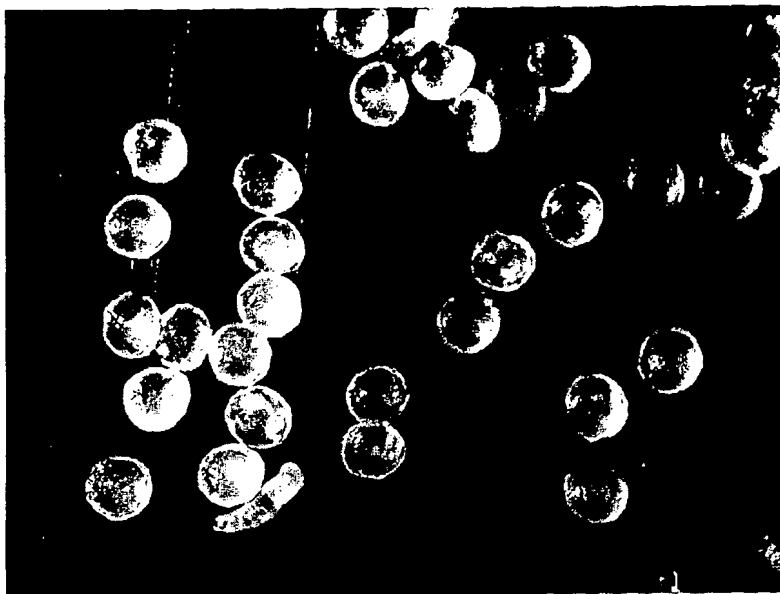


Fig. 8a

(57) Abstract: The present invention provides a dosage form, particularly a tamper resistant dosage form, comprising; non-stretched melt extruded particulates comprising a drug selected from an opioid agonist, a tranquilizer, a CNS depressant, a CNS stimulant or a sedative hypnotic; and a matrix; wherein said melt extruded particulates are present as a discontinuous phase in said matrix.

WO 2012/076907 A2

WO 2012/076907 A2



Published:

- *without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

FORMA DE DOSIFICACIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formas de dosificación, en particular, formas de dosificación resistentes a alteración, que comprenden partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco y una matriz, y a métodos para elaborar dichas formas de dosificación. La presente invención también se refiere al uso de las formas de dosificación en medicina, tal como en el tratamiento de dolor.

Antecedentes de la Invención

Es generalmente deseable proporcionar farmacéuticos en una forma resistente a la alteración para maximizar la oportunidad de que se tomen en la forma proyectada. Esto, a su vez, asegura que el farmacéutico probablemente tenga todo el efecto farmacológico deseado. Incluso en forma más significativa, la provisión de farmacéuticos en una forma resistente a la alteración, significa que es más difícil que sean sometidos a abuso.

Es probable que los farmacéuticos que comprenden ciertos tipos de fármacos, sean más objeto de abuso, que otros. Por ejemplo, es frecuente que las formas de dosificación (por ejemplo, tabletas) que contienen un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante sean objetos de abuso, especialmente las

formas de dosificación que contienen un agonista opioide.

Los analgésicos opioides son farmacéuticos importantes para el tratamiento y manejo del dolor. Los abusadores generalmente tienen como objeto modificar las formas de dosificación que contienen analgésicos opioides, particularmente las formas de dosificación de liberación controlada, y posteriormente administrarlas en una forma tal que se logre una alta concentración *in vivo* en un período de tiempo corto, para de este modo experimentar un efecto euforogénico. Por ejemplo, las tabletas de liberación controlada que contienen opioide, pueden ser trituradas con el objeto de hacer que el opioide ahí presente, esté disponible para la liberación inmediata al momento de administración oral o nasal. Otra forma de abuso que ocurre es la extracción del opioide de formulaciones que contienen opioides, principalmente a través del uso de etanol, aunque también se utilizan otros solventes, por ejemplo agua o acetona. Posteriormente la solución resultante puede ser administrada en forma cruda mediante inyección. Adicionalmente, algunas veces los abusadores pasan por alto las instrucciones de uso de las formas de dosificación que contienen opioides, y las beben en forma concomitante con alcohol cuando toman la forma de dosificación, para incrementar la liberación del fármaco. Esto puede dar como resultado que un abusador reciba una dosis de opioide en forma más rápida que la pretendida.

Para minimizar la posibilidad de que ocurra un abuso, se ha propuesto formular analgésicos opioides en tabletas con óxido de polietileno de alto peso molecular (PEO). El PEO puede servir para controlar el rango de liberación de opioide de la forma de dosificación e impartir al mismo resistencia a la trituración. El PEO también puede asegurar que, si la forma de dosificación se somete a extracción con etanol, una solución viscosa puede dar como resultado que sea resistente a la aplicación con jeringa e inyección.

La cantidad de PEO, y en particular su proporción para el fármaco y otros excipientes (si están presentes) en la forma de dosificación, que es necesaria para lograr el control de rango de liberación y resistencia a trituración, es sin embargo limitada. En particular, es difícil preparar formas de dosificación con alta resistencia (es decir formas de dosificación que contengan cantidades de fármaco relativamente altas), ya que la cantidad de PEO requerida para controlar el rango de liberación del fármaco de la misma, y proporcionar resistencia a la trituración, es demasiado alta para la práctica. La forma de dosificación (por ejemplo tabletas), se vuelve muy grande y pesada para una fácil administración. Como resultado, es difícil proporcionar formas de dosificación de liberación prolongada, especialmente las que se liberan en 24 horas, las cuales también son resistentes a la alteración.

También se conocen multipartículas extruidas por fusión

que comprenden analgésicos opioides. Estas se describen, por ejemplo en la Publicación Internacional WO2005/079760. Algunos de los polímeros presentes en dichas multipartículas para facilitar la extrusión por fusión, pueden conferir en las

5 multipartículas, un cierto nivel de resistencia a la trituración. De hecho es sabido que entre mayor es el nivel de dichos polímeros presentes en dichas multipartículas, más resistentes son al triturado.

Sin embargo, por otra parte, las multipartículas antes

10 descritas aún son un tanto susceptibles al abuso mediante la extracción con alcohol. Por ejemplo, se sabe que estas multipartículas liberan 2 a 3 veces más opioides en la presencia de alcohol que en su ausencia. Se considera que esto es originado por la liberación del fármaco que ocurre de las

15 superficies creadas mediante el corte del extrudado por fusión durante el proceso de peletización para producir las multipartículas. Sin embargo, esto es altamente indeseable cuando es relativamente alta la probabilidad de abuso.

Por consiguiente, existe la necesidad de formas de

20 dosificación alternativas y especialmente de formas de dosificación resistentes a alteración, que poseen resistencia al triturado, así como resistencia a extracción con solvente (por ejemplo, etanol). La forma de dosificación debe tener de manera conveniente un tamaño, forma y peso que pueda ser

25 tomada oralmente con facilidad. Por supuesto, la forma de

dosificación también debe ser fácil de elaborarse en una forma efectiva en costo.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente, que si las partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco son incorporadas en una matriz, y se forma la mezcla en una forma de dosificación (por ejemplo una tableta) la forma de dosificación posee excelentes propiedades de resistencia a la extracción con alcohol (es decir resistencia a la alteración), así como resistencia al abuso. La matriz en la cual están presentes las partículas, proporciona resistencia a la extracción con alcohol, formando un gel o solución viscosa al momento de la exposición al alcohol, que resiste la aplicación mediante jeringa o inyección. La composición y tamaño de las partículas que comprenden el fármaco, proporcionan resistencia a la trituración, incluso si la matriz es un material triturable, ya que todo lo que se puede obtener son las partículas que son difíciles de separar y demasiado pequeñas para triturarse fácilmente en forma adicional, pero demasiado grandes para administración nasal. La matriz también puede comprender un polímero curable, y, en este caso, la matriz proporciona en forma conveniente la forma de dosificación general con resistencia a la trituración.

Breve Descripción de la Invención

Generalmente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende:

partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco; y

una matriz;

en donde las partículas extruidas por fusión están
5 presentes como una fase discontinua en la matriz.

Visto desde el primer aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende:

partículas extruidas por fusión, no alteradas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista de
10 opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico o sedante; y una matriz;

en donde las partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en la matriz.

Las formas de dosificación preferidas de la presente
15 invención, comprenden 15 a 80% en peso de las partículas, con base en el peso total de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación preferidas adicionales comprenden del 20 al 85% en peso de la matriz, con base en el peso total de la forma de dosificación.

20 Aún en las formas de dosificación preferidas adicionales, la matriz comprende una fase continua que comprende un agente que forma gel, particularmente un agente curado que forma gel.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención
25 proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación

que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde el proceso comprende:

5 i) extruir por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un tamaño de diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μ m;

10 ii) cortar el extrudado por fusión para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μ m;

 iii) mezclar las partículas con un material de matriz, de modo que las partículas formen una fase discontinua en la
15 matriz; y

 iv) formar la mezcla en una forma de dosificación.

Visto desde un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende un fármaco seleccionado de un
20 agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde el proceso comprende:

 i) extruir por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de
25 extrusión con un tamaño de diámetro menor a 1.0 mm para

formar un extrudado de fusión;

ii) alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado que tenga un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm ;

5 iii) cortar el extrudado por fusión alterado para formar partículas que tengan un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm ;

iv) mezclar las partículas con un material de matriz de modo que las partículas formen una fase discontinua en la
10 matriz; y

v) formar la mezcla en una forma de dosificación.

En algunos procesos preferidos de la presente invención, las partículas se preparan sin que sea necesario alterar el extrudado por fusión antes de cortarse. Por lo tanto, en los
15 procesos preferidos de la presente invención, las partículas que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , se preparan mediante extrusión por fusión de una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un tamaño de diámetro
20 menor a 1.0 mm para formar un extrudado de fusión, que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm y cortar el extrudado por fusión sin alterarlo, antes del corte para formar las partículas.

Por lo tanto, visto desde un aspecto aún adicional, la
25 presente invención proporciona un proceso para preparar una

forma de dosificación que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde el proceso comprende: mezclar partículas extruidas por fusión
5 que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm , que se preparan mediante extrusión por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, para formar un extrudado por fusión que tenga un diámetro
10 promedio menor a aproximadamente a 1000 μm y cortar el extrudado por fusión sin alterar el extrudado por fusión antes del corte, con un material de matriz de modo que las partículas formen una fase discontinua en la matriz y formen la mezcla en una forma de dosificación.

15 Sin embargo, cuando surge la necesidad, por ejemplo, si es deseable reducir el diámetro promedio del extrudado por fusión que emerge del extrusor, las partículas pueden prepararse extruyendo por fusión primero la composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del
20 troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado de fusión, posteriormente alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm , y finalmente cortar el extrudado
25 por fusión alterado para formar partículas que tienen un

diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm .

Por lo tanto, en otros procesos de la presente invención, las partículas que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , se pueden preparar mediante
5 extrusión por fusión de una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado de fusión, alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado que tiene un diámetro
10 promedio menor a aproximadamente 1000 μm , y cortar el extrudado por fusión alterado para formar las partículas.

Por lo tanto, visto desde un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende un fármaco, en donde el
15 proceso comprende:

mezclar partículas extruidas por fusión que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , que se preparan extruyendo por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de
20 extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, para formar un extrudado de fusión, alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , y cortar el extrudado por fusión alterado con un material de matriz, de
25 modo que las partículas formen una fase discontinua en la

matriz, y formar la matriz en una forma de dosificación.

Una forma de dosificación que se puede obtener a través de (por ejemplo, obtenida mediante) un proceso tal como se definió anteriormente, que forma un aspecto aún adicional de la presente invención.

Visto desde un aspecto aún adicional la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende:

partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm y se preparan extruyendo por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , y cortar el extrudado por fusión para formar las partículas; y

una matriz;

en donde las partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en la matriz.

Visto desde otro aspecto, la presente invención proporciona un extrudado por fusión no alterado, que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o

un hipnótico sedante, en donde el extrudado tiene un diámetro menor a aproximadamente 1.0 mm.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona un extrudado por fusión que comprende un fármaco
5 seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante que se puede obtener mediante (por ejemplo, obtenido mediante) extrusión por fusión de una composición que contiene el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de
10 extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, en donde el extrudado por fusión tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1.0 mm.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona un extrudado por fusión alterado que comprende un
15 fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante que se puede obtener mediante (por ejemplo, se obtiene mediante) la extrusión por fusión de una composición que contiene el fármaco a través de orificios de la cabeza del
20 troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, y alterar el extrudado por fusión resultante, en donde el extrudado por fusión alterado tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1.0 mm.

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención
25 proporciona partículas extruidos por fusión, no alterados que

comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde las partículas tienen un diámetro menor a aproximadamente 1 mm.

5 Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona partículas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde las partículas se pueden obtener mediante
10 (por ejemplo, obtenidas mediante)

i) extruir por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a
15 aproximadamente 1000 μm ; y

ii) cortar el extrudado por fusión sin alterarlo antes de cortarlo para formar partículas que tienen un diámetro promedio menores a aproximadamente 1000 μm .

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención
20 proporciona partículas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante, en donde las partículas se pueden obtener mediante (por ejemplo, se obtienen mediante)

25 i) extruir por fusión una composición que comprende el

20
fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión;

ii) alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado
5 por fusión alterado que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm ; y

iii) cortar el extrudado por fusión alterado para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm .

10 Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona, una forma de dosificación tal como se describió anteriormente, para utilizarse en medicina (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento o manejo del dolor).

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención
15 proporciona partículas tal como se describió anteriormente para utilizarse en medicina (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento o manejo del dolor).

Visto desde un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de partículas extruidas por fusión que
20 comprenden un fármaco (por ejemplo, un fármaco susceptible al abuso) y un material de matriz en la fabricación de una forma de dosificación tal como se describió anteriormente, para el tratamiento del dolor.

Visto en forma alternativa, la presente invención también
25 proporciona un método para tratar un sujeto que necesita de

liberación del dolor, en donde el método comprende administrar al sujeto una forma de dosificación que comprende un fármaco (por ejemplo, un fármaco susceptible a abuso) tal como se describió anteriormente.

5 En modalidades preferidas de la presente invención, la forma de dosificación es resistente a alteraciones.

En modalidades preferidas adicionales de la presente invención, el fármaco es un fármaco susceptible al abuso.

En modalidades preferidas adicionales de la presente
10 invención, las partículas presentes en la forma de dosificación son micropartículas.

Descripción Detallada de la Invención

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "forma de dosificación" se refiere a una entidad farmacéutica
15 que está comprendida de un fármaco, y que realmente se administra a, o es tomada por, un paciente. Un ejemplo representativo de una forma de dosificación es una tableta. Una cápsula es otra forma de dosificación. Las formas de dosificación preferidas de la presente invención son tabletas.
20 Las formas de dosificación preferidas están diseñadas para administración oral.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "resistente a la alteración", se refiere a formas de dosificación que son resistentes a la extracción con alcohol. Las formas de
25 dosificación por consiguiente pueden impedir el abuso. Las

formas de dosificación resistentes a la alteración preferidas de la presente invención, son resistentes a la extracción con alcohol y al triturado.

Las formas de dosificación preferidas de la presente invención, son aquellas en donde la cantidad del fármaco liberada de la forma de dosificación en 0.5 horas, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con 40% de etanol a una temperatura de 37°C, está dentro del $\pm 20\%$ (por ejemplo, dentro del $\pm 10\%$, aún más preferentemente dentro del $\pm 5\%$) de la cantidad liberada de la forma de dosificación a las 0.5 horas, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con 0% de etanol a una temperatura de 37°C. En formas de dosificación particularmente preferidas, la cantidad de fármaco liberada de la forma de dosificación a las 0.5 horas, cuando se mide de acuerdo con la prueba antes mencionada en SGF con 40% de etanol, es menor o aproximadamente igual a la cantidad de fármaco liberado en SGF con etanol al 0%. Aún más preferentemente la cantidad de fármaco liberado a las 0.5 horas cuando se mide de acuerdo con la prueba antes mencionada en SGF con etanol al 40% es de 90% o menos, más preferentemente del 80% o menos, por ejemplo 70% o menos, de la cantidad del fármaco liberado en SGF con etanol al 0%.

En formas de dosificación particularmente preferidas de la

presente invención, la forma de dosificación puede ser aplanada (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperla hasta obtener un grosor menor a aproximadamente al 60%, preferentemente hasta un grosor menor a aproximadamente 50%, aún más preferentemente hasta un grosor menor a aproximadamente al 40%, del grosor de la forma de dosificación antes del aplanado. Las formas de dosificación particularmente preferidas pueden ser aplanadas (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta obtener un grosor de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 99%, de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, o de aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% del grosor de la forma de dosificación antes del aplanado. Las formas de dosificación particularmente preferidas de la presente invención, tienen una resistencia al rompimiento de al menos 350 Newtons, preferentemente 500 Newtons, por ejemplo 400 a 495 Newtons, tal como se prueba de acuerdo con el procedimiento establecido en los ejemplos de la presente invención.

Las formas de dosificación de la presente invención, comprenden partículas en la forma de una fase discontinua. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "partícula" se utiliza para referirse a una masa de material separada que es sólida, por ejemplo a una temperatura de 20°C o a temperatura de la habitación o a temperatura ambiente. Preferentemente, una partícula es sólida a una temperatura de

20°C.

En nuestra Solicitud Internacional también pendiente No. PCT/GB2010/050948 del 7 de Junio del 2010, titulada "Formas de Dosificación", describimos formas de dosificación que comprenden partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco que se preparan, alterando y cortando un extrudado por fusión. También se describe en la solicitud, la cabeza de extrusión normalmente está diseñada para producir múltiples hebras de diámetro fijo, ya que el número, forma y diámetro de los orificios puede cambiar para adaptarse a una especificación predeterminada, y que normalmente el diámetro del extrudado es de 1.0 a 1.2 mm, es decir, el mismo que el del extrudado convencional. Los expertos en la técnica apreciarán que con el objeto de obtener un extrudado convencional con un diámetro de 1.0 a 12 mm, normalmente se utilizará una cabeza de extrusión con orificios de agujero del troquel convencionales con un diámetro de 1.0 mm.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, se preparan de un extrudado por fusión que comprende un fármaco que se prepara extruyendo por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, y que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm . Por lo tanto, las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente

invención se preparan extruyendo por fusión una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, por ejemplo de aproximadamente 0.1 mm hasta aproximadamente 0.9 mm, es decir 0.1 mm, 0.2 mm, 0.3 mm, 0.4 mm, 0.5 mm, 0.6 mm, 0.7 mm, 0.8 mm o 0.9 mm, para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio, respectivamente, menor a aproximadamente 1000 μm , por ejemplo de aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 900 μm , es decir de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm o aproximadamente 900 μm , y cortar el extrudado por fusión para formar las partículas que tienen un diámetro promedio, respectivamente, menor a aproximadamente 1000 μm , por ejemplo de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 900 μm , es decir de aproximadamente 100 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm o aproximadamente 900 μm .

Las partículas preferidas para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, se preparan sin la necesidad de alterar el extrudado por fusión antes de cortarlo

para formar las partículas. Sin embargo, cuando surge la necesidad, por ejemplo, si es deseable reducir el diámetro del extrudado por fusión que emerge del extrusor, las partículas pueden ser preparadas extruyendo por fusión primero la
5 composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza de troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión, posteriormente alterando el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado, y finalmente cortando el extrudado por fusión
10 estirado para formar las partículas que tienen un diámetro promedio menores a aproximadamente a 1000 μm .

Por consiguiente, las partículas presentes como la fase discontinua de las formas de dosificación de la presente invención, son diferentes a las multipartículas convencionales,
15 que generalmente tienen dimensiones de aproximadamente 1 mm (longitud) x 1 mm (diámetro), ya que se forman de un extrudado por fusión mediante extrusión por fusión de una composición que comprende el fármaco a través de los orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1
20 .0 mm, y opcionalmente alterar, si se desea, el extrudado por fusión resultante, para obtener como resultado partículas que tienen un diámetro significativamente menor que las partículas multifuncionales. Por lo tanto pueden ser semejantes o consideradas como fibras. En forma conveniente, esto
25 incrementa la resistencia a la trituración y permite a las

partículas sean incorporadas en una matriz. Preferentemente, las partículas presentes como la fase discontinua de las formas de dosificación, tampoco se ven afectadas por las fuerzas de compresión.

5 Las partículas preferidas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, son micropartículas. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "micropartículas" se utiliza para referirse a partículas que tienen una longitud promedio y un diámetro promedio de 1000
10 μm o menos. La "longitud" de las partículas es la dimensión de las partículas que es paralela a la dirección de extrusión. El "diámetro" de las partículas, es la dimensión más grande que es perpendicular a la dirección de extrusión.

Las partículas preferidas presentes en las formas de
15 dosificación de la presente invención, generalmente tienen forma cilíndrica. El diámetro de las partículas por consiguiente es el diámetro de su sección transversal circular.

Las partículas preferidas, por ejemplo micropartículas, se elaboran extruyendo una composición que comprende un
20 fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro de 0.9 mm o menor, y tienen un diámetro promedio de aproximadamente 900 μm o menos. Las partículas más preferidas se elaboran extruyendo una composición que comprende un fármaco a través de orificios de
25 la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro de 0.8 mm o

menos y que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 800 μm o menos. Las partículas aún más preferidas se elaboran extruyendo una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un

5 diámetro de 0.7 mm o menos, y tienen un diámetro promedio de aproximadamente 700 μm o menos. Las partículas especialmente preferidas se elaboran extruyendo una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro de 0.6 mm o

10 menos, particularmente 0.5 mm o menos, aún más particularmente 0.4 mm o menos, por ejemplo 0.3 mm o menos, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, de aproximadamente 600 μm o menos, particularmente aproximadamente 500 μm o menos, aún más particularmente de

15 aproximadamente 400 μm o menos, por ejemplo aproximadamente 300 μm o menos, aproximadamente 200 μm o menos, o aproximadamente 100 μm o menos. Las partículas particularmente preferidas son elaboradas por consiguiente extruyendo una composición que comprende un fármaco a

20 través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro dentro del rango de aproximadamente 0.1 mm hasta aproximadamente 0.9 mm, más preferentemente de aproximadamente 0.2 mm hasta aproximadamente 0.8 mm, aún más preferentemente de aproximadamente 0.3 mm hasta

25 aproximadamente 0.7 mm, aún más preferentemente de

aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 0.6 mm, por ejemplo de aproximadamente 0.4 mm hasta aproximadamente 0.5 mm, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, dentro del rango de aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 900 μm , más preferentemente de aproximadamente 200 μm hasta aproximadamente 800 μm , aún más preferentemente de aproximadamente 300 μm hasta aproximadamente 700 μm , aún más preferentemente de aproximadamente 300 μm hasta aproximadamente 600 μm , por ejemplo de aproximadamente 400 μm hasta aproximadamente 500 μm . Las partículas preferidas adicionales se elaboran extruyendo una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro de entre aproximadamente 0.3 mm y aproximadamente 0.4 mm, de entre aproximadamente 0.4 mm y aproximadamente 0.5 mm, o de entre aproximadamente 0.5 mm y 0.6 mm, y tienen un diámetro promedio, respectivamente, de entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm , de entre aproximadamente 400 μm y 500 μm , o de entre aproximadamente 500 μm y 600 μm . El diámetro más pequeño de las partículas, por ejemplo micropartículas, de la presente invención en comparación con las multipartículas convencionales, se logra preferentemente extruyendo la composición que contiene un fármaco a través de los orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro de menor al de los orificios de la cabeza de troquel de

extrusión más normalmente utilizados con un diámetro de 1.0 mm, sin alterar el extrudado por fusión resultante antes de cortarlo para formar las partículas. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, si se desea el extrudado por fusión
5 puede ser alterado conforme emerge del extrusor para reducir el diámetro promedio del extrudado antes de cortarse, dando como resultado esta forma partículas con un diámetro menor que si el extrudado por fusión no fuera alterado antes de cortarse.

10 Normalmente, la presión dentro del extrusor será mayor que la presión externa fuera del extrusor, y dependiendo de la naturaleza de la composición que está siendo extruida, por ejemplo, los ingredientes particulares de la composición y las cantidades relativas de los ingredientes, y la magnitud de
15 cualquier diferencial de presión, ya que el extrudado por fusión que emerge del extrusor se puede expandir, por ejemplo, hasta el 40% del diámetro del extrudado, mientras que aún está dentro de los confines de la cabeza del troquel de extrusión. Las partículas preferidas presentes en las formas de
20 dosificación en la presente invención, serán elaboradas del extrudado por fusión que emergen del extrusor que se expande hasta no más del 30%, preferentemente hasta no más del 20%, más preferentemente hasta no más del 15%, incluso más preferentemente hasta no más del 10%, e incluso más
25 preferentemente aún hasta no más del 5%, del diámetro del

extrudado, mientras está dentro de los confines de la cabeza del troquel de extrusión. Las partículas particularmente preferidas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, serán elaboradas del extrudado por fusión el cual al momento del surgimiento del extrusor, sustancialmente no muestra expansión o no se expande en lo absoluto. En casos en donde el extrudado por fusión no se expande conforme emerge del extrusor, puede ser deseable reducir el diámetro del extrudado por fusión alterándolo, y la guía con respecto a esto, se proporciona a continuación. Para una guía adicional, el lector también puede hacer referencia a nuestra Solicitud Internacional también pendiente No. PCT/GB2010/050948 del 7 Junio del 2010, titulada "Forma de Dosificación", que está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia.

El diámetro promedio mínimo de las partículas, por ejemplo, micropartículas, por consiguiente se determina a través del diámetro de los orificios de la cabeza del troquel de extrusión, el grado en el cual se puede expandir el extrudado por fusión al momento del surgimiento del extrusor, y cuando se desea, alterar el extrudado por fusión conforme emerge del extrusor, que tanto puede el extrudado ser alterado en forma segura sin rompimiento. Por lo tanto, el diámetro promedio mínimo de las partículas debe ser, por ejemplo, de aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm ,

aproximadamente 300 μm , aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm , dependiendo del diámetro de los orificios de la cabeza del troquel de extrusión, la diferencia en presión, dentro y fuera del extrusor, y de la composición del extrudado por fusión.

Los partículas preferidas están presentes en las formas de dosificación de la presente invención, tienen una longitud promedio menor a aproximadamente a aproximadamente 1000 μm , preferentemente una longitud promedio menor a aproximadamente 900 μm , aún más preferentemente una longitud promedio menor a aproximadamente 800 μm , por ejemplo una longitud menor a aproximadamente 700 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm . Las partículas especialmente preferidas tienen una longitud promedio menor a 700 μm , particularmente menor a 650 μm , aún más particularmente menor a 550 μm , por ejemplo menor a 450 μm . Las partículas particularmente preferidas por consiguiente tienen una longitud promedio dentro del rango 200 a 1000 μm , más preferentemente 400 a 800 μm , aún más preferentemente 450 a 700 μm , aún más preferentemente 500 a 650 μm , por ejemplo aproximadamente 500-600 μm . La longitud promedio mínima de las micropartículas se determina a través del paso de corte, y puede ser por ejemplo de 900 μm , 800 μm ,

700 μm , 600 μm , 500 μm , 400 μm , 300 μm , 200 μm o 100 μm .

Preferentemente, la longitud de las partículas del extrudado por fusión de corte, es consistente con el tiempo. Por lo tanto, las longitudes de las partículas promedio, se logran preferentemente de $\pm 20\%$, y más preferentemente $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$.

Cuando se prepara un extrudado por fusión utilizando un extrusor con orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, puede ser necesario o deseable utilizar un extrusor por fusión ajustado con una bomba de engranaje (tal como la disponible en Leistritz) con el objeto de asegurar un rango de flujo constante de una composición que está siendo extruida por fusión. Esto, a su vez, ayudará a la producción de partículas que tengan una longitud y diámetro consistentes.

El tamaño de las partículas se puede determinar a través de cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de cernidor, microscopio de luz o análisis de imagen.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención son resistentes a la trituración. Por lo tanto, preferentemente, las partículas pueden ser aplanadas (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un grosor menor a aproximadamente 60%, preferentemente hasta un grosor menor a aproximadamente 50%, aún más

preferentemente hasta un grosor menor a aproximadamente 40%, del grosor de las partículas antes de aplanarse. Las partículas particularmente preferidas pueden ser aplanadas (por ejemplo, con golpes de martillo) sin romperse hasta un grosor de aproximadamente 0% hasta aproximadamente 99%, de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, o de aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60% del grosor de la partícula antes de aplanarse. Algunas partículas para utilizarse en la presente invención, pueden tener una resistencia al rompimiento de al menos 350 Newtons, preferentemente 500 Newtons, por ejemplo 400 a 495 Newtons, tal como se prueba con el procedimiento establecido en los ejemplos aquí mencionados.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden preferentemente un fármaco susceptible al abuso. El fármaco susceptible al abuso es preferentemente un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante. Particularmente, el fármaco susceptible al abuso es preferentemente un agonista de opioide.

En forma de dosificación particularmente preferida de la presente invención, el fármaco es un agonista opioide seleccionado del grupo que consiste de oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y las sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos. Aún más preferentemente, el fármaco presente es un agonista de opioide seleccionado del grupo que consiste en oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína y las sales farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos. En algunas modalidades de la presente invención, el agonista de opioide preferido es oxicodona. En otras modalidades preferidas, el agonista de opioide preferido es hidromorfona. Los expertos en la técnica determinarán fácilmente cuales son las sales
10 farmacéuticamente aceptables adecuadas.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de metal tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; metales de tierra alcalina tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de amina orgánica tales como
15 sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilenodiamina; sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato; sales de ácido orgánico tales como formato, acetato, trifluoroacetato,
20 maleato y tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de aminoácido tales como arginato, asparginato y glutamato. Las sales de ácido inorgánico generalmente son las preferidas.

El clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de hidromorfona
25 son agonistas de opioide preferidos.

El fármaco que está incluido en la preparación de las formas de dosificación de la presente invención, tiene preferentemente un tamaño de partícula promedio menor a 500 micras, aún más preferentemente menor a 300 micras, aún más preferentemente menor a 200 o 100 micras. No existe un límite inferior en el tamaño de partícula promedio, y por ejemplo, puede ser de 50 micras o menos, por ejemplo 40 micras o menos, 30 micras o menos, 20 micras o menos o incluso 10 micras o menos. El tamaño de partícula de los fármacos se puede determinar a través de cualquier técnica convencional en el arte, por ejemplo, dispersión de luz láser, análisis de cernidor, microscopio de luz y análisis de imagen. Hablando de manera general, es preferible que la dimensión más grande de la partícula del fármaco, sea menor al tamaño de las partículas (por ejemplo menos a la dimensión más pequeña de las partículas). También se considera que para que sea generalmente conveniente utilizar partículas de fármaco y excipientes que no se fusionan y/o no se ablandan y/o no se disuelven que tienen un tamaño de partícula que es al menos la mitad del diámetro del extrudado por fusión, y en el caso de un extrudado por fusión que sea alterado al momento de surgir del extrusor, al menos la mitad del diámetro del extrudado de fusión alterado. Esto sirve para asegurar que las partículas de fármaco y/o excipiente forman una fase discontinua en una matriz continua, y pasan libremente, a través de los canales de

la cabeza del troquel de extrusión, conforme la composición que contiene el fármaco es extruida por fusión. Cuando esto se logra, la composición puede ser extruida sin originar bloqueos algunos en los canales de la cabeza del troquel de extrusión, y
5 además, cuando se desea la alteración del extrudado por fusión, el extrudado puede ser alterado con poco riesgo de rompimiento.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden preferentemente del 3 al 5%
10 en peso del fármaco, más preferentemente del 5 al 40% en peso del fármaco, más preferentemente del 7.5 al 35% en peso de fármaco, por ejemplo del 10 al 20% en peso del fármaco, en donde el porcentaje en peso está basado en el peso total de una partícula.

15 Las formas de dosificación de la presente invención también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. El activo adicional puede ser un fármaco susceptible a abuso u otro farmacéutico. Los ingredientes activos adicionales pueden estar presentes dentro de las
20 partículas antes descritas ("intragranulares") o dentro de la matriz ("extragranulares"). Cuando un ingrediente activo adicional está presente en forma intragranular, puede estar presente ya sea en combinación con uno o más ingredientes activos dentro de las mismas partículas, o en una población de
25 partículas separadas, solas y separadas de cualquier otro

ingrediente activo presente en la forma de dosificación.

Las partículas preferidas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, son las que tienen una resistencia a la tensión adecuada tal como se determina a través de un método de prueba actualmente aceptado en la técnica. Las partículas preferidas adicionales son las que tienen un Módulo de Youngs tal como se determina a través de un método de prueba de la técnica. Aún las partículas preferidas adicionales, son las que tienen una elongación aceptable en el rompimiento.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden preferentemente un polímero que imparte resistencia a la trituración, particularmente, preferentemente un polímero gomoso o un polímero con propiedades plásticas. La presencia de este polímero significa que si una forma de dosificación es triturada por un abusador, el fármaco no se libera de las partículas. Además, debido al tamaño lo suficientemente pequeño de las partículas presentes en la matriz, el abusador no puede separarlas de la matriz triturada. Los polímeros preferidos que imparten resistencia a la trituración incluyen el polímero NE o NM Eudragit®, o un polímero con propiedades plásticas, tal como el polímero RS o RL Eudragit®.

En formas de dosificación preferidas de la presente invención, el polímero que confiere resistencia a la trituración,

por ejemplo el polímero gomoso, es un polímero acrílico, un polímero metacrílico o mezclas de los mismos. Por lo tanto, las formas de dosificación de la presente invención comprenden preferentemente un polímero seleccionado de un polímero acrílico, un polímero metacrílico o mezclas de los mismos. Además, al incrementar la resistencia a la trituration, estos polímeros también facilitan la extrusión por fusión, así como ayudan a controlar el rango de liberación del fármaco de las partículas.

10 Los ejemplos representativos de polímeros acrílico y metacrílico incluyen copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, 15 copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Particularmente, las partículas presentes preferentemente en la forma de dosificación de la presente invención, 20 comprenden un copolímero de ésteres alquílicos de ácido acrílico, ésteres alquílicos de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Los ésteres alquílicos preferidos son ésteres metílicos y etílicos. Preferentemente, particularmente el 25 copolímero es de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

El polímero que confiere resistencia a la trituración, por ejemplo, polímero gomoso, puede ser neutral (es decir, no lleva carga) o puede ser cargado. En polímeros neutrales, las cadenas laterales (por ejemplo, el grupo alquilo de las cadenas laterales de éster alquílico) normalmente son no funcionalizadas. En polímeros cargados, la cadena lateral (por ejemplo, el grupo alquilo de las cadenas laterales de éster alquílico) normalmente se funcionaliza con, por ejemplo, un grupo de amonio cuaternario tal como trimetilamonio. Los grupos de trimetilamonio están presentes preferentemente como sales y tienden a volverse los polímeros permeables al agua. Preferentemente, el polímero que confiere resistencia a la trituración es neutral (es decir no está cargado).

Particularmente, el polímero que confiere resistencia a la trituración, por ejemplo, polímero gomoso, tal como un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, tiene un peso molecular promedio dentro del rango de 50,000 a 200,000, más preferentemente 60,000 a 150,000, por ejemplo 70,000 a 100,000. El peso molecular promedio es el peso molecular promedio en número.

Los polímeros acrílico y metacrílico para utilizarse en las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Evonik. Los ejemplos representativos de polímeros adecuados incluyen los vendidos bajo la marca comercial de

Eudragit, especialmente Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D. Eudragit® NE 40 D, Eudragit® NE 30 D y Eudragit® NM 30 D, que son copolímeros neutrales de acrilato de etilo y metacrilato de metilo que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 150,000, y son especialmente preferidos.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden preferentemente del 10 al 50% en peso, más preferentemente 20 a 40% en peso, aún más preferentemente 25 a 35% en peso del polímero que confiere resistencia a la trituración, por ejemplo, polímero gomoso, tal como polímero acrílico, un polímero metacrílico o mezclas de los mismos, con base en el peso total de una partícula.

El fármaco puede ser soluble en el polímero que confiere resistencia a la trituración, por ejemplo, polímero gomoso, tal como polímero acrílico, polímero metacrílico o mezclas de los mismos. Sin embargo, preferentemente el fármaco no es soluble.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden preferentemente un agente que modifica o controla el rango. Tal como se utiliza en la presente invención, el término agente que controla o modifica el rango se utiliza para referirse a un constituyente de partículas que se incluye para el propósito de impactar el rango de

liberación de fármaco de las partículas. Los agentes de control o modificación de rango preferidos para utilizarse en las partículas, son los que proporcionan liberación controlada, especialmente sostenida.

5 Los agentes para controlar o modificar el rango preferido para utilizarse en la presente invención, son materiales hidrofóbicos, especialmente polímeros hidrofóbicos. Los agentes para controlar o modificar el rango preferido en forma adicional, son materiales insolubles en agua, especialmente
10 polímeros insolubles en agua.

El agente para controlar o modificar el rango puede ser, pero no necesariamente es un polímero que confiere resistencia a la trituración.

Los agentes para controlar o modificar el rango
15 particularmente preferidos para utilizarse en las partículas, son alquilcelulosas. Éstas incluyen alquilcelulosas naturales y sintéticas. También son adecuados derivados de celulosa tanto solubles en agua como insolubles en agua. Los ejemplos representativos de alquilcelulosas y celulosas de hidroxialquilo
20 incluyen metilcelulosa soluble en agua, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Un ejemplo de una alquilcelulosa insoluble en agua, es etilcelulosa. Una alquilcelulosa particularmente preferida para utilizarse como el agente para controlar o modificar el rango en las partículas presentes en las
25 formas de dosificación de la presente invención, es etilcelulosa.

Las celulosas de alquilo adecuadas para utilizarse en las partículas están comercialmente disponibles. Los ejemplos de alquilcelulosas comercialmente disponibles que pueden estar presentes incluyen celulosa de etilo N10 y N45, así como la
5 dispersión acuosa, Surerelease E-7-1940. La etil celulosa N10 y N45 son particularmente preferidas. Están disponibles con diversos proveedores. La celulosa de alquilo puede estar en la forma de gránulos, polvo o polvo fino. Todas las formas están comercialmente disponibles.

10 Otros agentes para controlar o modificar el rango que pueden ser adecuados para emplearse en las partículas de las formas de dosificación de la presente invención, incluyen agentes de mechas hidrofílicos insolubles, tales como celulosa microcristalina, sodio de croscarmelosa, crospovidona y
15 glicolato de almidón de sodio; agentes de gelatinización que se hidratan para formar geles para controlar el movimiento del agua, tal como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) de grado de alto peso molecular (viscosidad de alto nivel), hipromelosa (viscosidad 5.2 mPas), (por ejemplo Methocel E5), óxido de
20 polietileno, pectina, goma de algarrobo y goma xantan; polietilenglicoles de alto peso molecular, tal como PEG 6000; y copolímeros de metacrilato de amonio permeables al agua (también referidos como metacrilato de amonio), tal como RL PO Eudragit®.

25 Las partículas presentes en las formas de dosificación de

la presente invención, comprenden preferentemente del 20 al 50% del agente para controlar o modificar el rango, más preferentemente 25 a 45% en peso del agente para controlar o modificar el rango, aún más preferentemente de 30 a 40% del agente para controlar o modificar el rango con base en el peso total de una partícula.

Las partículas preferidas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, también pueden comprender un lubricante. Los lubricantes son auxiliares de procesamiento que reducen la fricción entre la mezcla o combinación de polímero, y por ejemplo, las superficies internas del extrusor. Los ejemplos representativos de lubricantes incluyen ácido esteárico, behenato de glicerilo (por ejemplo en la forma de dibehenato de glicerilo), estearato de magnesio, monoestearato de glicerol, estearato de calcio, talco y dióxido de silicón (sílice fusionado). La presencia del lubricante en la mezcla de extrusión mejora la combinación, amasamiento y transporte, y reduce las fuerzas de adhesión. La extrusión lubricada suave en temperaturas de bajas a moderadas, mejora la capacidad de reproducción de lote a lote, y reduce la deformación tanto en el producto como en el equipo de fabricación. El dibehenato de glicerilo es un lubricante preferido para utilizarse en las partículas.

La cantidad de lubricante presente en las partículas está preferentemente dentro del rango de 1 a 25% en peso, más

preferentemente de 2 a 5% en peso, aún más preferentemente 3 a 10% en peso con base en el peso total de la partícula.

Las partículas preferidas presentes en la forma de dosificación de la presente invención, también comprenden un
5 plastificante. Los plastificantes facilitan la extrusión, así como reducen la cohesión, proporcionando lubricación interna de cualquiera polímeros ahí presentes. Los ejemplos representativos de plastificantes incluyen sólidos insolubles en agua (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol
10 cetoestearílico), sólidos solubles en agua (por ejemplo, sorbitol, sacarosa, polietilenglicol) y líquidos (por ejemplo, sebacato de dibutilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, triacetin, dibutilftalato, dietilftalato, propilenglicol y polisorbato 80). Un plastificante
15 sólido preferido es alcohol estearílico. También se prefieren plastificantes líquidos. El citrato de trietilo es un plastificante líquido preferido.

La cantidad de plastificante presente en las formas de dosificación de la presente invención, está preferentemente
20 dentro del rango de 1 a 30% en peso, más preferentemente 5 a 20% en peso, aún más preferentemente 10 a 15% en peso, con base en el peso total de una partícula.

Los plastificantes algunas veces pueden actuar como un lubricante, y los lubricantes algunas veces actúan como un
25 plastificante.

Cuando las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención comprenden un agonista de opioide, la forma de dosificación también puede comprender un antagonista de opioide. Cualquier antagonista de opioide convencional puede estar presente, por ejemplo, naltrexona o 5 naloxona o sus sales farmacéuticamente aceptables. Naloxona, incluyendo sus sales, es particularmente preferida. El antagonista opioide puede estar presente dentro de las partículas o dentro de la matriz. Como alternativa, se puede 10 proporcionar a los fármacos antes descritos, un antagonista de opioide en partículas separadas. La composición preferida de las partículas es la misma a la descrita para las partículas que contienen fármacos.

Las formas de dosificación particularmente preferidas de 15 la presente invención, comprenden naloxona, especialmente clorhidrato de naloxona, y las partículas que comprenden un agonista de opioide seleccionado de oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e hidromorfona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas de 20 opioide particularmente preferidos son clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de hidromorfona.

La proporción de agonista de opioide a antagonista de opioide en las formas de dosificación de la presente invención, es preferentemente 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo de 25 aproximadamente 2:1 en peso. Por ejemplo, cuando el agonista

de opioide es HCl de hidromorfona, y el antagonista de opioide es HCl de naloxona, la proporción de agonista: antagonista puede ser de 1:1 a 3:1 en peso, por ejemplo de aproximadamente 2:1 en peso. Cuando el agonista de opioide es HCl de oxicodona, y el antagonista de opioide es HCl de naloxona, la proporción de agonista:antagonista puede ser de 1:1 a 3:1 en peso, preferentemente aproximadamente 2:1 en peso.

Cuando el antagonista de opioide está presente en las formas de dosificación de la presente invención, la cantidad total de agonista de opioide y antagonista de opioide presentes en las partículas, está preferentemente dentro del rango de 5 a 40% en peso, más preferentemente de 10 a 30% en peso, aún más preferentemente de 20 a 25% en peso, con base en el peso total de la partícula. Cuando el agonista de opioide es hidromorfona o una sal del mismo (por ejemplo, la sal HCl) y está presente un antagonista (por ejemplo HCl de naloxona), la cantidad de hidromorfona o sal del mismo presente en la forma de dosificación es preferentemente de 2 a 80 mg o 5 a 80 mg, por ejemplo 5, 10, 20, 40 o 80 mg, aún más preferentemente la cantidad de hidromorfona o sal del mismo es de 2 a 32, por ejemplo 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 8, 20, 24, 28 o 32 mg. Cuando el agonista de opioide es oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo la sal de HCl) y el antagonista está presente (por ejemplo HCl de naxolona) la cantidad de

oxicodona o sal del mismo presente en la forma de dosificación es preferentemente 2 a 32 mg o 5 a 80 mg, por ejemplo 2, 4, 8, 16 o 32 mg, aún más preferentemente la cantidad de oxicodona o sal del mismo es de 5 a 80 mg, por ejemplo 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o 80 mg.

Los porcentajes de cantidades adecuadas para cada uno de los constituyentes preferidos antes descritos de las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, se proporcionan en la siguiente tabla, con base en el peso total de una partícula. La tabla está proyectada para describir cualquiera de los rangos indicados en combinación con cualquiera de los otros rangos preferidos.

	% de rango típico	% de rango preferido	% de rango más preferido
Agonista de opioide	3 a 50	5 a 40	7.5 a 35
Polímero gomoso	10 a 50	20 a 40	25 a 35
Agente para controlar o modificar el rango	20 a 50	25 a 45	30 a 40
Lubricante	0 a 25	2 a 15	3 a 10
Plastificante	1 a 30	5 a 20	10 a 15

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención pueden contener adicionalmente otros excipientes que son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, enlazadores, auxiliares de granulado, colorantes, saborizantes, deslizadores u otros agentes que modifican la

liberación. Los expertos en la técnica tendrán la capacidad de determinar excipientes adicionales adecuados, así como las cantidades de cada uno de estos excipientes. Los ejemplos específicos de los transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular las formas de dosificación de la presente invención, se describen en la Publicación de Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), cuyos contenidos están incorporados a la presente invención como referencia.

Se pueden utilizar como rellenos lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes de azúcar tales como sorbitol o manitol, sales de calcio polisolubles tipo calcio hidrogenofosfato, dicalcio o tricalcio fosfato. Se puede utilizar povidona como auxiliar de granulación. Se pueden utilizar preferentemente como agentes de flujo, sílice dispersada de alto nivel, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio.

Los partículas particularmente preferidas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, comprenden oxycodona o hidromorfona, preferentemente como sus sales de clorhidrato, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, preferentemente NE 30 D o NE 40 D Eudragit®, celulosa de etilo como el agente de control o modificación de rango,

alcohol estearílico y/o citrato de trietilo como plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricantes, y opcionalmente un antagonista opioide. Si está presente un antagonista opioide, es preferentemente naloxona, especialmente en la forma de su sal de clorhidrato.

Las partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención se preparan preferentemente mezclando los constituyentes, extruyendo por fusión la mezcla a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm , y posteriormente cortando el extrudado por fusión, por ejemplo, a un diámetro y longitud predeterminada, para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm , preferentemente sin alterar el extrudado por fusión antes de cortarse. La mezcla se puede lograr a través de cualquier medio convencional, por ejemplo, combinación y/o granulado, que logra la homogeneidad. En un método preferido, el mezclado de los constituyentes se logra mediante granulado. El granulado se seca preferentemente. Posteriormente el granulado puede ser extruido por fusión y cortarse, y el extrudado por fusión si se desea, se altera opcionalmente tal como se describe. Por ejemplo, el fármaco puede ser granulado junto con otros constituyentes para producir gránulos que contienen fármaco, posteriormente los gránulos se secan, y los

gránulos secos se extruyen y cortan. Como alternativa, los constituyentes menos el fármaco, se pueden granular para producir gránulos de placebo, los gránulos de placebo se secan antes de combinarse secos con un fármaco, y la combinación
5 seca resultante se extruye y corta. El último es un método preferido para producir partículas que contienen agentes activos sensibles al agua, por ejemplo, hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la forma de un fármaco.

10 En un método particularmente preferido, se mezcla un plastificante líquido con un polímero para controlar o modificar el rango (por ejemplo, etilcelulosa) en una cantidad de 5 a 25% (con base en el peso del polímero de liberación de rango) y se deja asentar, por ejemplo, de 5 a 12 horas. Esto permite que el
15 plastificante penetre profundo en la estructura de polímero, disminuyendo su temperatura de transición de vidrio (T_g), y finalmente incrementando la resistencia al triturado del polímero para controlar o modificar el rango. Posteriormente se mezcla el polímero plastificado para controlar o modificar el
20 rango, por ejemplo, se granula, con los otros constituyentes, por ejemplo, un agonista de opioide, polímero que confiere resistencia a la trituración (por ejemplo, polímero de rubbery y/o polímero con propiedades plásticas), lubricante y plastificante. El mezclado se puede llevar a cabo utilizando
25 cualquier mezclador convencional.

La extrusión se puede llevar a cabo utilizando cualquier equipo de extrusión convencional, por ejemplo, un extrusor por fusión, aunque preferentemente un extrusor de tornillo doble, el cual puede tener tornillos de rotación conjunta o
5 contrarrotación. Normalmente, la mezcla (por ejemplo, un polvo o gránulos secos) es alimentado por un alimentador en el primer segmento del barril, normalmente en temperaturas relativamente bajas (por ejemplo 10 a 20°C), para asegurar un flujo constante a los segmentos del barril con temperatura más
10 alta. El alimentador proporciona una corriente uniforme de la combinación al extrusor. Es deseable la consistencia, ya que los rangos de alimentación irregulares y variables pueden producir partículas con diversas propiedades físicas, tal como densidad y porosidad.

15 El extrusor preferido está diseñado con tornillos dobles, preferentemente tornillos de contrarrotación, para la tarea de llevar, combinar, comprimir, calentar y ablandar la mezcla. Dependiendo de la elección de los componentes de la combinación y las condiciones de extrusión, puede ser que la
20 combinación tanto se derrita, como se ablande. Los tornillos que llevan a cabo una parte significativa de este proceso de extrusión, se construyen de diferentes elementos más pequeños elegidos de una variedad de elementos de tornillo y elementos de amasador. El tiempo de mezclado y amasado puede ser
25 alterado en forma significativa cambiando el tipo, longitud y

configuración de los elementos de tornillo, y posiblemente los elementos del amasador. Los tiempos de residencia cortos y las fuerzas de corte de moderadas a bajas, contribuyen a asegurar el procesamiento y un producto estable, incluso con fármacos sensibles al calor. Los ejemplos de extrusores adecuados incluyen los fabricados por Leistritz, Brabender, Randcastle y Kurimoto Co. Ltd.

Las velocidades de rotación de tornillo pueden desempeñar una parte importante en la cantidad de las partículas producidas. Las velocidades de rotación superior sin compensación adecuada del rango de alimentación de la combinación, pueden producir partículas de alta porosidad con un rango de liberación de fármaco variable. Por otra parte, la rotación de tornillo lenta puede inducir tiempos de residencia innecesariamente largos. Es conveniente un vacío conectado al barril del extrusor, para eliminar el aire atrapado dentro de la combinación ablandada y de esta forma producir partículas de baja porosidad, densas.

Además de la velocidad del tornillo, los otros parámetros de influencia principales son la torsión del tornillo, la temperatura del barril individual y la presión y temperatura de la cabeza de extrusión. Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo a una temperatura de 100°C o menos, por ejemplo 80 a 100°C.

La cabeza de extrusión normalmente se diseña para

producir múltiples hebras de diámetro fijo. El número, forma y diámetro de los orificios puede cambiarse para adaptar una especificación predeterminada. Sin embargo, normalmente, el diámetro de los orificios es de 0.1 mm a 0.9 mm, por ejemplo 5 0.2 mm, 0.3 mm, 0.4 mm, 0.5 mm, 0.6 mm, 0.7 mm o 0.8 mm. Una ventaja de una modalidad preferida de la presente invención, por consiguiente es que el extrudado producido tenga un diámetro promedio menor que el del extrudado convencional, por ejemplo 1.0 a 1.2 mm de diámetro obtenido 10 mediante la extrusión por fusión a través de orificios de la cabeza del troquel con dimensiones más típicas, por ejemplo, con un diámetro convencional de 1.0 mm, sin la necesidad de alterar el extrudado por fusión conforme emerge del extrusor. A su vez, el extrudado de fusión resultante con un diámetro 15 promedio más pequeño puede cortarse para hacerse más pequeño que las partículas usuales, por ejemplo, micropartículas, que poseen resistencia incrementada a la alteración, debido a su tamaño pequeño, por ejemplo, haciéndolas difícil de triturar, aunque aún sean demasiado 20 grandes para un mal uso, por ejemplo, a través de ruta de administración nasal.

La extrusión también es un proceso de producción bien establecido en tecnología farmacéutica, y es bien conocido para los expertos en la técnica. Los expertos en la técnica estarán 25 atentos de que durante un proceso de extrusión, se pueden

5 variar diversos parámetros tal como el rango de alimentación, la velocidad del tornillo, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de extrusor (si están disponibles); el contenido de agua, etc., con el objeto de producir productos de las características deseadas.

Los parámetros antes mencionados dependerán del tipo específico de extrusor utilizado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las cuales se funden los componentes de la formulación de la presente invención, pueden ser de entre 40 a 120°C, preferentemente entre 50 a 100°C, más preferentemente entre 50 a 90°C, incluso más preferentemente entre 50 a 70°C, particularmente si se utilizan extrusores de tornillo doble de contrarrotación. Los expertos en la técnica estarán atentos de que no se tiene que calentar cada zona de calentamiento. Particularmente detrás del alimentador en donde se mezclan los componentes, puede ser necesario un enfriamiento a una temperatura de alrededor de 25°C. La velocidad del tornillo puede variar entre 50 a 500 revoluciones por minuto (rpm), por ejemplo entre 100 a 250 rpm, entre 100 a 200 rpm o de alrededor 150 rpm, particularmente si se utilizan extrusores de tornillo doble de contrarrotación. La proporción de longitud versus diámetro del tornillo de los extrusores que se puede utilizar para producción de las formas de dosificación aquí descritas, normalmente es de aproximadamente 40:1.

Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que ser seleccionadas de modo que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. El rango de alimentación y velocidad de tornillo será seleccionado de modo que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados de las preparaciones producidas mediante extrusión en una forma sostenida, independiente e invariante. Por ejemplo, si se incrementa el rango de alimentación, la velocidad del tornillo puede tener que ser incrementada de manera correspondiente para asegurar el mismo retraso.

Los expertos en la técnica saben que todos los parámetros antes mencionados dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusor, geometría de tornillo, número de componentes, etc.), y pueden tener que adaptarse, de modo que el extrudado producido tenga las propiedades deseadas.

Si se desea alterar el extrudado de fusión, esto se lleva a cabo preferentemente mientras el extrudado aún es flexible. Preferentemente, la alteración se lleva a cabo utilizando una banda transportadora que transporta el extrudado al peletizador y/o a los rodillos de presión del peletizador. De manera particularmente preferida, la velocidad de la banda transportadora y los rodillos de presión se coordinan y ajustan para lograr la alteración deseada. Normalmente, la banda transportadora y/o rodillos de presión se ajustan para procesar

el extrudado en un rango más rápido de lo que emergen del extrusor. Sin embargo, los expertos en la técnica tendrán la capacidad de determinar fácilmente las configuraciones adecuadas para el extrusor, banda transportadora, rodillos de presión, etc., con el objeto de lograr la alteración deseada.

Durante el proceso de alteración, el diámetro del extrudado por fusión es disminuido, y se incrementa de manera correspondiente la longitud del extrudado. Dependiendo del diámetro promedio final deseado del extrudado por fusión alterado, la alteración puede reducir el diámetro del extrudado por fusión del 80% al 30% de su diámetro original, por ejemplo, del 75% al 40%, del 70% al 45%, del 60% al 50%, o de aproximadamente el 50% de su diámetro no alterado original. La cantidad máxima a través de la cual se puede alterar el extrudado por fusión debe ser una que reduzca el diámetro del extrudado a un diámetro dentro del rango de aproximadamente 40% hasta aproximadamente 30% (por ejemplo, 30%) del diámetro original, dependiendo de la composición del extrudado por fusión y/o el tamaño de partícula del fármaco ahí presente.

El diámetro promedio del extrudado por fusión, ya sea alterado o no alterado, es menor aproximadamente a 1000 μm , preferentemente menor aproximadamente a 800 μm , más preferentemente menor aproximadamente a 650 μm , por ejemplo, menor aproximadamente a 600 μm o 500 μm , y aún más preferentemente, menor aproximadamente a 450 μm , por

ejemplo, menor aproximadamente a 400 μm , menor aproximadamente a 300 μm , menor aproximadamente a 200 μm , menor aproximadamente a 100 μm , o entre aproximadamente 300 μm y aproximadamente 400 μm . El diámetro promedio

5 mínimo de las partículas, se determina en gran medida por el diámetro de los orificios de la cabeza del troquel de extrusión, el grado en el cual se puede expandir el extrudado por fusión al momento de salir del extrusor, y cuando se desea, reducir el diámetro del extrudado por fusión mediante alteración, también

10 por que tanto el extrudado por fusión puede ser alterado en forma segura sin romperse, y puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 500 μm , 400 μm , 300 μm , 200 μm o 100 μm . Nuevamente, esto depende de la composición precisa del extrudado, así como del tamaño de cualquiera partículas no

15 fundidas y/o no ablandadas y/o no disueltas del fármaco u otro ingrediente, por ejemplo, excipiente, contenido en la composición. El diámetro promedio del extrudado por fusión, por consiguiente está preferentemente dentro del rango de 100 μm a 1000 μm , más preferentemente, 200 μm a 800 μm , aún

20 más preferentemente 350 μm a 700 μm , aún más preferentemente 400 μm a 650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500 μm a 600 μm . En otras modalidades preferidas, el diámetro promedio del extrudado por fusión está dentro del rango de 300 μm a 600 μm , por ejemplo, 400 μm a

25 500 μm .

El diámetro del extrudado por fusión es preferentemente consistente con el tiempo. Por lo tanto, los diámetros de partícula promedio antes mencionados se logran preferentemente del $\pm 20\%$, y más preferentemente $\pm 10\%$, por ejemplo, $\pm 5\%$.

La medición del diámetro con láser, puede ser empleada opcionalmente entre la banda transportadora y el peletizador, para monitorear en forma continua el diámetro del extrudado. La información proporcionada por el sistema de monitoreo puede ser utilizada para guiar el ajuste de la velocidad de la banda transportadora y/o velocidad del rodillo de presión. La medición del diámetro con láser también puede utilizarse para determinar el diámetro promedio del extrudado.

Para producir las partículas que se encuentran en la forma de dosificación de la presente invención, se corta el extrudado por fusión. El corte se puede llevar a cabo a través de cualquier procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo, el extrudado por fusión puede alimentarse en un peletizador mediante rodillos de presión. Posteriormente, el peletizador corta el extrudado de alimentación, por ejemplo, utilizando un cortador de cuchilla rotatoria, a una longitud predeterminada, por ejemplo, a una longitud promedio menor aproximadamente a $1000\ \mu\text{m}$, preferentemente una longitud promedio menor aproximadamente a $800\ \mu\text{m}$, aún más preferentemente una longitud promedio menor aproximadamente

a 650 μm , por ejemplo, una longitud de aproximadamente 600 μm o 500 μm . En otras modalidades preferidas, el extrudado de alimentación se corta a una longitud promedio de entre aproximadamente 300 μm y 600 μm , por ejemplo, 5 aproximadamente 400 μm , 450 μm o 500 μm . El rango de alimentación, por ejemplo, la velocidad de la banda transportadora, del extrudado por fusión y la velocidad del cortador del peletizador, determinan en gran parte la longitud de las partículas. La longitud promedio mínima de las partículas 10 puede ser, por ejemplo, 400 μm a 200 μm (por ejemplo, 200 μm). La longitud promedio de las partículas está por consiguiente, preferentemente dentro del rango de 200 μm a 1000 μm , por ejemplo, aproximadamente 300 μm , aproximadamente 400 μm , o aproximadamente 500 μm , más 15 preferentemente 400 μm a 800 μm , por ejemplo, aproximadamente 400 μm a 500 μm , aún más preferentemente 450 μm a 700 μm , por ejemplo, aproximadamente 450 μm a 600 μm , aún más preferentemente 500 μm a 650 μm , por ejemplo, aproximadamente 500 μm a 600 μm .

20 En un procedimiento de corte preferido, un cortador corta el extrudado por fusión conforme sale bajo presión de los orificios de la placa del troquel y aún está blando. El cortador es en forma adecuada un cortador rotatorio, por ejemplo, un micropeletizador, con una o más cuchillas que se barren sobre 25 la superficie de la cabeza del troquel, para pasar los orificios y

cortar el extrudado por fusión a un tamaño predeterminado, conforme sale. Conforme las partículas del extrudado por fusión cortadas se expanden y enfrían, tienden a formar superficies redondeadas. Mediante un ajuste adecuado de la presión de extrusión, el rango de extrusión y la velocidad de la cuchilla cortadora, es posible que se arreglen de manera que se obtengan partículas esféricas o casi esféricas. Cuando se desea obtener partículas esféricas o casi esféricas, a través de un ajuste adecuado de la presión de extrusión, el rango de extrusión y la velocidad de la cuchilla cortadora, se pueden obtener partículas esféricas o casi esféricas con una longitud/diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm , preferentemente una longitud/diámetro promedio menor aproximadamente a 900 μm , aún más preferentemente una longitud/diámetro promedio menor aproximadamente a 800 μm , por ejemplo, una longitud/diámetro promedio de aproximadamente 700 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 200 μm o aproximadamente 100 μm . En modalidades especialmente preferidas, el extrudado por fusión se corta utilizando este método para producir partículas con una longitud/diámetro promedio menor a 700 μm , particularmente menor a 650 μm , aún más particularmente menor a 550 μm , por ejemplo, 450 μm o menos, 400 μm o menos, 300 μm o menos, 200 μm o menos, o

100 μm o menos. En otras modalidades preferidas, el extrudado por fusión se corta para producir partículas con una longitud/diámetro promedio dentro del rango de aproximadamente 100 μm a 1000 μm , por ejemplo, dentro del
5 rango de aproximadamente 200 μm a 900 μm , aproximadamente 300 μm a 800 μm , aproximadamente 400 μm a 700 o aproximadamente 500 μm a 650 μm . Un cortador rotatorio con dos cuchillas diametralmente opuestas es el preferido. Idealmente, los límites de la superficie interna y externa de los
10 orificios de la cabeza del troquel de extrusión, se cubren con un material no pegajoso, por ejemplo, un politetrafluoroetileno (PTFE). En una modalidad, se dirige una corriente de aire en la superficie de la cabeza del troquel, estando el aire a una temperatura reducida para enfriar el extrudado y la
15 solidificación por velocidad.

Las multipartículas esféricas producidas a través de este método ofrecen una cantidad de posibles ventajas:

- Mejor capacidad de reproducción lote a lote.
- Recubrimiento más fácil, y un peso de recubrimiento
20 menor requerido.
- Mejor llenado de la cápsula y mayor rendimiento.
- Más estable a temperatura elevada.
- Más resistente a la alteración.
- Procesamiento de corriente descendente reducido.
- 25 • Se reducen o eliminan algunos problemas que surgen

durante el transporte y peletización de las hebras, tal como el rompimiento de las hebras en pelets de diferente longitud y carga estática.

En las formas de dosificación de la presente invención, las partículas antes descritas se incorporan en una matriz. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "matriz" se utiliza para referirse a una fase continua presente en la forma de dosificación. La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, comprende preferentemente uno o más agentes que forman gel y/o un silicón. Los silicones preferidos se describen a continuación.

Preferentemente, la matriz de las formas de dosificación comprende uno o más agentes que forman gel. Los agentes que forman gel preferidos, son polímeros. Los pesos moleculares promedio de los polímeros presentes en la matriz, son promedios en número, a menos que se especifique de otra forma.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "agente que forma gel" se utiliza para referirse a un compuesto que, al momento del contacto con un solvente (por ejemplo, agua), absorbe el solvente y se expande, formando de esta manera una sustancia viscosa o semiviscosa. Esta sustancia puede moderar la liberación del fármaco de las partículas incrustadas en medios tanto acuosos como alcohólicos acuosos. Al momento de la hidratación total, normalmente se produce una

solución o dispersión viscosa gruesa que reduce y/o minimiza significativamente la cantidad de solvente libre que puede contener una cantidad de fármaco solubilizado, y que puede ser extraída en una jeringa. El gel que es formado también puede
5 reducir la cantidad general del fármaco extractable con el solvente, atrapando el fármaco dentro de una estructura de gel. Por lo tanto, el agente que forma gel puede desempeñar un papel importante en conferir resistencia a la alteración a las formas de dosificación en la presente invención.

10 Los agentes que forman gel preferidos que se pueden utilizar en las formas de dosificación de la presente invención, incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, normalmente polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles. Los polímeros preferidos para utilizarse como un agente que forma gel exhiben
15 un alto grado de viscosidad al momento del contacto con un solvente adecuado. La alta viscosidad puede incrementar la formación de geles altamente viscosos cuando un abusador hace intentos de triturar y disolver los contenidos de una forma de dosificación en un vehículo acuoso y/o alcohólico acuoso e
20 inyectarlo en forma intravenosa.

Los ejemplos representativos de polímeros que se pueden utilizar como un agente que forma gel incluyen, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, ácidos poli(urónicos) y mezclas de los mismos. Las
25 características preferidas de cada uno de estos polímeros son

tal como se describe más adelante.

Los silicones y agentes que forman gel particularmente preferidos (por ejemplo, polímeros) para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, son los que
5 son curables. Tal como se utiliza en la presente invención, el término, curable, se utiliza para referirse a agentes, normalmente polímeros, que pueden pasar por reticulación, por ejemplo, mediante calentamiento. La reticulación que se introduce durante el proceso de curación, sirve para endurecer
10 o dar firmeza al agente, por ejemplo, polímero, y de esta forma impartir resistencia a la trituración a la forma de dosificación. Dichas formas de dosificación son particularmente preferidas, ya que comprenden dos mecanismos para proporcionar resistencia a la trituración, es decir, por medio de la matriz
15 curada, así como las partículas.

Los ejemplos representativos de los polímeros que se pueden utilizar como agentes curables, incluyen óxido de polietileno, alcohol polivinílico, carbómeros, ácidos poli(urónicos), silicones y mezclas de los mismos. El agente
20 que forma gel, curable, particularmente preferido, es óxido de polietileno. Otro agente curable preferido es silicón.

Óxido de Polietileno

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un óxido de polietileno (PEO). El
25 PEO presente en las formas de dosificación de la presente

invención, preferentemente es un homopolímero. Particularmente preferido, el PEO es un homopolímero que tiene grupos de oxietileno de repetición, es decir, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, en donde n puede ser de aproximadamente 2,000 hasta 5 aproximadamente 180,000.

Particularmente preferido, el PEO tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1,000,000, por ejemplo, con base en las medidas reológicas. Aún más preferentemente, el PEO tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10 2,000,000 hasta aproximadamente 7,000,000, por ejemplo, de aproximadamente 3,000,000 hasta aproximadamente 4,000,000.

Preferentemente, el PEO tiene una viscosidad de 400 a 5,000 cps, como una solución acuosa al 2% a una temperatura de 25°C, más preferentemente, el PEO tiene una viscosidad de 15 400 a 800 cps como una solución acuosa al 2% a una temperatura de 25°C; aún más preferentemente, una viscosidad de 2,000 a 4,000 cps como una solución acuosa al 2% a una temperatura de 25°C. El PEO puede también tener preferentemente una viscosidad de 1,500 a 12,000 cps como 20 una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C, más preferentemente, una viscosidad de 1,650 a 5,500 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C, aún más preferentemente, una viscosidad de 5,500 a 7,500 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C, y aún más 25 preferentemente, una viscosidad de 7,500 a 10,000 cps como

una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C.

En forma particularmente preferida, el PEO presente en las formas de dosificación de la presente invención, es un polímero que tiene un peso molecular promedio y una viscosidad tal como se describe en la Tabla que se encuentra a continuación. Por ejemplo, un PEO preferido para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, tiene un peso molecular promedio de 4,000,000 y una viscosidad de 1650 a 5500 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C. Otro PEO preferido para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, tiene un peso molecular promedio de 5,000,000 y una viscosidad de 5,550 a 7,500 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C. Aún otro PEO preferido para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, tiene un peso molecular promedio de 7,000,000 y una viscosidad de 7,500 a 10,000 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C.

20

	Rango de viscosidad a una temperatura de 25°C (CPS)	
<u>Peso molecular</u>	<u>Solución al 2%</u>	<u>Solución al 1%</u>
1,000,000	400 a 800	
2,000,000	2,000 a 4,000	
4,000,000		1,650 a 5,500
5,000,000		5,500 a 7,500
7,000,000		7,500 a 10,000

25

En algunas modalidades de la presente invención, la matriz puede comprender una mezcla de PEO que tiene

diferentes pesos moleculares. Por ejemplo, puede ser conveniente en algunas formas de dosificación, incluir un PEO que tenga un peso molecular promedio, con base en las medidas reológicas, de al menos 1,000,000 (por ejemplo, 5 2,000,000 a 7,000,000 tal como se describió anteriormente), así como un PEO que tenga un peso molecular promedio, con base en las medidas reológicas, menor a 1,000,000 (por ejemplo, 200,000 a 800,000). Dichas formas de dosificación pueden poseer las características convenientes de resistencia a la 10 trituración y una liberación del fármaco modificada y/o controlada, por ejemplo, sostenida.

PEO que es adecuado para utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención, está comercialmente disponible en Dow. Por ejemplo, Polyox WSR N-12K, Polyox N- 15 60K, Polyox WSR 301NF o Polyox WSR 303NF se pueden utilizar en las formas de dosificación de la presente invención.

Alcohol Polivinílico

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un alcohol polivinílico. El alcohol 20 polivinílico tiene preferentemente un peso molecular promedio de aproximadamente 20,000 hasta aproximadamente 200,000. La viscosidad del alcohol polivinílico es preferentemente de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 65 cps como una solución acuosa al 4% a una temperatura de 25°C.

25 El alcohol polivinílico utilizado en la matriz es

preferentemente un polímero soluble en agua. El alcohol polivinílico preferido tiene la fórmula $-(C_2H_4O)_n-$, en donde n puede fluctuar de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 5,000. Los ejemplos representativos de polímeros de alcohol polivinílico comercialmente disponibles que se pueden utilizar en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención, incluyen PVA, USP, disponibles en Spectrum Chemical Manufacturing Corporation.

Hidroxipropilmetilcelulosa

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa. La viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa es preferentemente de aproximadamente 1,000 hasta aproximadamente 150,000 cps, más preferentemente de aproximadamente 3,000 a 120,000 cps, por ejemplo, 3,000 a 5,600 cps, 11,250 a 21,000 cps o 80,000 a 120,000 cps, como una solución acuosa al 2% a una temperatura de 25°C.

La hidroxipropilmetilcelulosa presente en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención, es preferentemente un polímero soluble en agua. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa comercialmente disponibles que se pueden utilizar en las formas de dosificación incluyen Methocel™ K4M, Methocel™ K15M y Methocel™ K100M disponibles en The Dow Chemical Company.

Carbómeros

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un carbómero. Los carbómeros tienen preferentemente un peso molecular que fluctúa de 5 700,000 hasta aproximadamente 4,000,000,000. La viscosidad del carbómero está preferentemente dentro del rango de aproximadamente 4000 hasta aproximadamente 39,400 cps como una solución acuosa al 1% a una temperatura de 25°C en un pH neutral. Los ejemplos de carbómeros comercialmente 10 disponibles que pueden estar presentes en la matriz de las formas de dosificación de la presente invención, incluyen Carbopol® 934P NF, Carbopol® 974P NF y Carbopol® 971 P NF, disponibles en Lubrizol.

Ácidos Poliurónicos

15 La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un ácido poliurónico, preferentemente un ácido poliurónico soluble en agua. Los ejemplos de sales solubles en agua de ácido poliurónico que se pueden utilizar en la matriz, incluyen sales de metal alcali de 20 ácido algínico y sales de metal alcali de ácido pectico. En matrices preferidas, la sal soluble en agua de ácido poliurónico, es una sal de ácido algínico, que realmente es una mezcla de dos ácidos poliurónicos, es decir, ácido manurónico y ácido gulurónico. Los ejemplos de sales de metal alcali de ácido 25 algínico que se pueden utilizar en las matrices de las formas de

dosificación de la presente invención, incluyen alginato de sodio, alginato de potasio y alginato de amonio. Se puede utilizar una mezcla de las mismas o diferentes sales de ácido algínico de las mismas o diferentes viscosidades.

5 Silicones

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede comprender un silicón, preferentemente un silicón que se puede curar a una temperatura menor a 100°C. Los silicones particularmente preferidos son los que
10 comprenden polidiorganosiloxanos que tienen grupos orgánicos insaturados unidos con silicón, por ejemplo, grupos vinilo, disponibles para reacción con polidiorganosiloxanos que tienen átomos de hidrógeno unidos por silicón. Los silicones adecuados son descritos en la Publicación de Patente Europea
15 EP-A-0425154, cuyo contenido total está incorporado a la presente invención como referencia.

La matriz de las formas de dosificación de la presente invención, puede contener opcionalmente un lubricante. Los lubricantes preferidos son los que se describen anteriormente
20 en relación con la composición de las partículas. La cantidad de lubricante presente en la matriz está preferentemente dentro del rango de 1% a 10% en peso, preferentemente de 2% a 5% en peso, con base en el peso total de la matriz.

La matriz de las formas de dosificación de la presente
25 invención, puede contener adicionalmente otros excipientes que

son convencionales en la técnica, por ejemplo, diluyentes, enlazadores, auxiliares de granulado, colorantes, saborizantes, deslizantes, agentes que regulan la humedad y desintegrantes. Los expertos en la técnica tendrán la capacidad de determinar
5 cantidades adecuadas de cada uno de estos excipientes.

Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención, comprenden 15% a 80% en peso, más preferentemente 20% a 60% en peso, aún más preferentemente 30% a 55% en peso, aún más preferentemente 35% a 45% en
10 peso de partículas, con base en el peso total de la forma de dosificación. Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención, comprenden 20% a 85% en peso, más preferentemente 30% a 70% en peso, aún más preferentemente 45% a 65% en peso, aún más preferentemente 50% a 60% en
15 peso de matriz, con base en el peso total de la forma de dosificación. Una ventaja de las formas de dosificación de la presente invención, es que las mismas partículas pueden mezclarse con un material de matriz en diferentes cantidades para producir de esta forma, formas de dosificación de
20 diferentes resistencias. Además, debido a que las formas de dosificación de la presente invención, tienen excelentes propiedades de resistencia a la alteración, se pueden preparar formas de dosificación de alta resistencia que proporcionan liberación de fármaco durante períodos de tiempo prolongados.
25 En forma conveniente, dichas formas de dosificación

únicamente pueden necesitar ser dosificadas una o dos veces al día.

Las formas de dosificación de la presente invención, pueden prepararse a través de cualquier método convencional.

5 Sin embargo, preferentemente, las formas de dosificación se preparan mediante compresión. Por lo tanto, las partículas, tal como se definió anteriormente, se mezclan preferentemente, por ejemplo, se combinan y/o granulan (por ejemplo, granulan con humedad), con material de matriz y la mezcla resultante (por

10 ejemplo, combinación o granulado) posteriormente se comprime, preferentemente en moldes, para formar tabletas. También se considera que las partículas descritas en la presente invención pueden ser incorporadas en una matriz utilizando otros procesos, tal como mediante granulado por fusión (por ejemplo,

15 utilizando alcoholes grasos y/o ceras solubles en agua y/o ceras insolubles en agua) o granulado de corte de alto nivel, seguido de compresión.

Cuando la matriz de la forma de dosificación comprende un agente curable, por ejemplo, PEO, el proceso de preparación

20 incluye también preferentemente un paso para calentar la forma de dosificación que comprende el material curable, por ejemplo, PEO, a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C, preferentemente al menos aproximadamente 65°C, más preferentemente al menos aproximadamente 70°C, por ejemplo,

25 50°C a 100°C. En métodos particularmente preferidos, la forma

de dosificación se calienta a una temperatura de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 90°C, preferentemente de aproximadamente 65°C hasta aproximadamente 85°C o de aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 80°C. El proceso de calentamiento o "curación" proporciona al agente curable, por ejemplo, PEO, sus propiedades de resistencia a la trituración. El paso de calentamiento o curación se lleva a cabo preferentemente durante un período de tiempo adecuado para lograr las propiedades de resistencia a la trituración deseadas. Esto puede ser, por ejemplo, al menos 1 minuto. En métodos preferidos para elaborar las formas de dosificación de la presente invención, la curación se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 5 minutos, preferentemente al menos aproximadamente 15 minutos, más preferentemente al menos aproximadamente 30 minutos, aún más preferentemente al menos aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, al menos aproximadamente 90 minutos. En métodos particularmente preferidos, la curación se lleva a cabo durante un tiempo de aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 12 horas, aún más preferentemente de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 6 horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 3 horas. La curación se lleva a cabo

preferentemente después de la formación de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación de la presente invención, pueden comprender opcionalmente un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento cosmético. El recubrimiento se aplica preferentemente después de la formación de la forma de dosificación. El recubrimiento puede aplicarse antes o después del proceso de curación. Los recubrimientos preferidos son recubrimientos Opadry®, disponibles en Colorcon. Otros recubrimientos preferidos son recubrimientos Opaglos®, también comercialmente disponibles en Colorcon.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente una cantidad de fármaco adecuada para incluirse en una forma de dosificación. Por ejemplo, en el caso de analgésicos, la cantidad total del fármaco presente en la forma de dosificación, es la suficiente para proporcionar analgesia. La cantidad total de fármaco administrada a un paciente en una dosis, variará dependiendo de numerosos factores incluyendo la naturaleza del fármaco, el peso del paciente, la severidad del dolor, la naturaleza de otros agentes terapéuticos que estén siendo administrados, etc. Tal como se mencionó anteriormente, una ventaja de las formas de dosificación de la presente invención, es que se pueden preparar fácilmente formas de dosificación con diferente resistencia. Como una guía general, la cantidad total del fármaco presente en las formas de dosificación de la

presente invención, puede estar dentro del rango de 1 mg a 500 mg, más preferentemente 2 mg a 200 mg, aún más preferentemente 5 mg a 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a 50 mg. Por ejemplo, cuando el fármaco es HCl de hidromorfona, la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación debe ser de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28 o 32 mg. Cuando el fármaco es HCl de oxycodona, la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación debe ser de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 o 80 mg.

10 Las formas de dosificación preferidas de la presente invención, liberan fármaco en un perfil de liberación controlado, por ejemplo, cuando se ingieren y exponen a fluidos gástricos, y posteriormente fluidos intestinales. El perfil de liberación preciso puede ser alterado, por ejemplo, variando la
15 composición de las partículas, la composición de la matriz y/o las proporciones de la partícula y matriz.

Las formas de dosificación preferidas de la presente invención, son formas de dosificación de liberación extendida. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "forma de dosificación de liberación extendida" tiene el mismo
20 significado que "forma de dosificación de liberación sostenida" y "forma de dosificación de liberación prolongada" y se refiere a una forma de dosificación que continúa liberando el fármaco durante un período de al menos 6 horas, por ejemplo, al menos
25 12 horas, cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100

rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C. Por lo tanto, a manera de ejemplo, al menos el 5%, por ejemplo, al menos el 10%, del fármaco (con base en el peso total del fármaco originalmente presente en la forma de dosificación), puede liberarse durante la primera hora (es decir, entre 0 y 1 hora) de disolución. Las formas de dosificación preferidas de la presente invención, continúan para liberar el fármaco durante un período dentro del rango de al menos 8 a 12 horas, cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C. Otras formas de dosificación particularmente preferidas de la presente invención, continúan liberando el fármaco durante un período dentro del rango de al menos 12 a 24 horas, cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C.

En formas de dosificación preferidas adicionales de la presente invención, la cantidad de fármaco liberada de la forma de dosificación de liberación extendida en 1 hora, cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C, es menor a 20%, preferentemente menor a 10%, más preferentemente menor a 8%, por ejemplo, menor a 5% (con base en el peso total del fármaco

originalmente presente en la forma de dosificación), en otras palabras, las formas de dosificación de la presente invención, preferentemente no tienen un alto rango de liberación inicial. Más bien, las formas de dosificación de la presente invención, 5 proporcionan una liberación controlada a lo largo del perfil de liberación.

Las formas de dosificación preferidas adicionales de la presente invención, proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se miden en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de 10 fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C, de aproximadamente 0% a 30% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, 10% a 20% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación) liberada después de 1 hora y del 80% en 15 peso con base en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, 85% a 99% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación) liberada después de 12 horas.

Otras formas de dosificación preferidas de la presente invención, proporcionan una liberación *in vitro*, cuando se 20 miden en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a una temperatura de 37°C, de aproximadamente 0% a 30% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, 10% a 20% en peso con base en el peso total de la 25 forma de dosificación) liberada después de 1 hora y del 80% en

peso con base en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, 85% a 99% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación) liberada después de 24 horas. En el caso de estas formas de dosificación, se libera después de 12 horas, 5 preferentemente del 40% al 70% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación (por ejemplo, 50% a 60% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación).

Cuando el fármaco presente en la forma de dosificación es hidromorfona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de 10 hidromorfona), el rango de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide a través del Método USP Paddle (tal como se describe en la Farmacopoea XXI (1985) en 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso (pH entre 1.6 y 7.2) a una temperatura de 37°C, es entre 12.5% y 42.5% (en peso) de 15 hidromorfona liberada después de 1 hora, entre 25% y 55% (en peso) de hidromorfona liberada después de 2 horas, entre 45% y 75% (en peso) de hidromorfona liberada después de 4 horas y entre 55% y 85% (en peso) de hidromorfona liberada después de 6 horas, el rango de liberación *in vitro* es independiente del 20 pH entre pH 1.6 y 7.2, y de modo que el nivel de plasma pico de hidromorfona obtenido *in vivo*, ocurra entre 2 y 4 horas después de la administración de la forma de dosificación.

Preferentemente, el rango de disolución es entre 17.5% y 37.5% (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, 25 entre 30% y 50% (en peso) después de 2 horas, entre 50% y

70% (en peso) después de 4 horas y entre 60% y 80% (en peso) después de 6 horas. Más preferentemente, el rango de disolución es entre 22.5% y 32.5% (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre 35% y 45% (en peso) después de 2 horas, entre 55% y 65% (en peso) después de 4 horas y entre 65% y 75% (en peso) después de 6 horas.

Tal como se utiliza en el párrafo anterior, "independiente de pH" significa que la diferencia, en cualquier momento determinado, entre la cantidad de hidromorfona liberada en un pH de 1.6, y la cantidad liberada en cualquier otro pH hasta, e incluyendo, pH 7.2 (cuando se mide *in vitro* utilizando el Método USP Paddle (tal como se describe en la Farmacopea XXI (1985)) en 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso) es del 10% (en peso) o menos, en donde, en todos los casos, las cantidades liberadas son un promedio de al menos tres experimentos.

Tal como se utiliza en el párrafo anterior, "nivel de plasma pico de hidromorfona obtenida *in vivo*", se refiere a la concentración promedio máxima de hidromorfona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios saludables, cuando los voluntarios son sometidos a un estudio farmacocinético, de dosis simple.

Preferentemente, el nivel de plasma pico de hidromorfona se obtiene *in vivo* entre 2.25 y 3.75 horas después de la administración de la forma de dosificación.

Cuando el fármaco presente en la forma de dosificación es oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona), el rango de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide a través del Método USP Paddle (tal como se describe en la Farmacopea XXII (1990)) en 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso (pH entre 1.6 y 7.2) a una temperatura de 37°C es entre 12.5% y 42.5% (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre 25% y 56% (en peso) de oxicodona liberada después de 2 horas, entre 45% y 75% (en peso) de oxicodona liberada después de 4 horas y entre 55% y 85% (en peso) de oxicodona liberada después de 6 horas, el rango de liberación *in vitro* es substancialmente independiente del pH, de modo que el nivel de plasma pico de oxicodona obtenido *in vivo*, ocurre entre 2 y 4.5 horas después de la administración de la forma de dosificación.

Preferentemente, el rango de disolución es entre 17.5% y 38% (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre 30% y 50% (en peso) después de 2 horas, entre 50% y 70% (en peso) después de 4 horas y entre 60% y 80% (en peso) después de 6 horas. Más preferentemente, el rango de disolución es entre 17.5% y 32.5% (en peso) de oxicodona liberada después de 1 hora, entre 35% y 45% (en peso) después de 2 horas, entre 55% y 65% (en peso) después de 4 horas y entre 65% y 75% (en peso) después de 6 horas.

Tal como se utiliza en el párrafo anterior relacionado con

oxicodona, el término "substancialmente independiente de pH", significa que la diferencia, en cualquier momento determinado, entre la cantidad de oxicodona liberada, por ejemplo, en un pH 1.6, y la cantidad liberada en cualquier otro pH, por ejemplo, pH 7.2 (cuando se mide *in vitro* utilizando el Método USP Paddle (tal como se describe en la Farmacopea XXII (1990)) en 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso) es de 10% (en peso) o menos, siendo en todos los casos, las cantidades liberadas un promedio de al menos tres experimentos.

10 Tal como se utiliza en el párrafo anterior relacionado con oxicodona, "nivel de plasma pico de oxicodona obtenido *in vivo*", se refiere a la concentración promedio máxima de oxicodona encontrada en el plasma de al menos seis voluntarios saludables, cuando los voluntarios se someten a un estudio
15 farmacocinético, de dosis simple.

Cuando la forma de dosificación comprende oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona), la forma de dosificación libera preferentemente del 1% al 40% (en peso), preferentemente 5%
20 a 35% (en peso), más preferentemente 10% a 30% (en peso) e incluso más preferentemente entre 15% y 25% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 15 minutos, tal como se determina aplicando el Método USP Basket en un pH 1.2 utilizando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan
25 del 15% al 20% (en peso), 20% a 25% (en peso),

aproximadamente 15% (en peso), aproximadamente 20% (en peso) o aproximadamente 25% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 15 minutos tal como se determina a través del método antes mencionado.

5 En otra modalidad, las formas de dosificación que comprenden oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 25% al 65% (en peso), preferentemente 30% a 60% (en peso), más preferentemente 35% a 55% (en peso) e incluso
10 más preferentemente entre 40% y 50% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 1 hora, tal como se determina aplicando el Método USP Basket en pH 1.2 utilizando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan del 40% al 45% (en peso), 45% a 50% (en peso), aproximadamente 40% (en
15 peso), aproximadamente 45% (en peso) o aproximadamente 50% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 1 hora, tal como se determina a través del método antes mencionado.

 En otra modalidad, las formas de dosificación que comprenden oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl
20 de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 40% al 80% (en peso), preferentemente 45% a 75% (en peso), más preferentemente 45% a 70% (en peso) e incluso más preferentemente entre 45% a 50% (en peso), 50% a 55% (en peso), 55% a 60% (en peso), 60% a 65% (en peso) o 65% a
25 70% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 2 horas,

tal como se determina aplicando el Método USP Basket en pH 1.2 utilizando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan aproximadamente 45% (en peso), aproximadamente 50% (en peso), aproximadamente 55% (en peso), aproximadamente 60% (en peso), aproximadamente 65% (en peso) o aproximadamente 70% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 2 horas tal como se determina a través del método antes mencionado.

En otra modalidad, las formas de dosificación que comprenden oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 70% al 100% (en peso), preferentemente 75% a 95% (en peso), más preferentemente 80% a 95% (en peso) e incluso más preferentemente entre 80% y 90% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 4 horas, tal como se determina aplicando el Método USP Basket en pH 1.2 utilizando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan del 80% al 85% (en peso), 85% a 90% (en peso), aproximadamente 80% (en peso), aproximadamente 85% (en peso) o aproximadamente 90% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 4 horas tal como se determina a través del método antes mencionado.

En otra modalidad, las formas de dosificación que comprenden oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 70% al 100% (en peso), preferentemente 75% a

100% (en peso), más preferentemente 80% a 95% (en peso) e incluso más preferentemente entre 80% y 85% (en peso), entre 85% a 90% (en peso) o entre 90% a 95% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 7 horas, tal como se
5 determina aplicando el Método USP Basket en pH 1.2 utilizando HPLC. Las formas de dosificación preferidas liberan aproximadamente 80% (en peso), aproximadamente 85% (en peso), aproximadamente 90% o aproximadamente 95% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 7 horas, tal como
10 se determina a través del método antes mencionado.

En otra modalidad, las formas de dosificación que comprenden oxicodona o una sal del mismo (por ejemplo, HCl de oxicodona) y naloxona (por ejemplo, HCl de naloxona) liberan del 85% al 100% (en peso), preferentemente 90% a
15 100% (en peso), más preferentemente 95% a 100% (en peso) e incluso más preferentemente entre 97% y 100% (en peso) de oxicodona y/o naloxona después de 12 horas, tal como se determina aplicando el Método USP Basket en pH 1.2 utilizando HPLC.

20 Una ventaja adicional de las formas de dosificación de la presente invención, que surge del hecho de que el fármaco es protegido dentro de la matriz de la forma de dosificación, es que el fármaco pasa por poca degradación, si es que la hubiera. En formas de dosificación preferidas, la pérdida del fármaco por
25 degradación es menor al 10% (en peso), preferentemente menor

a 5% (en peso), aún más preferentemente menor a 1% (en peso), después de la exposición a condiciones de almacenamiento aceleradas a una temperatura de 40°C y humedad relativa de 75% durante 6 meses.

5 Las partículas y formas de dosificación de la presente invención, se pueden utilizar en medicina, por ejemplo, como un analgésico. Las partículas y formas de dosificación, por consiguiente, son particularmente adecuadas para el tratamiento o manejo del dolor. En dichas formas de
10 dosificación, el fármaco es preferentemente un analgésico.

Descripción Detallada de la Invención

Los ejemplos 1 al 7 que se encuentran a continuación, son ejemplos comparativos. Los ejemplos 8 a 18, ilustran la presente invención.

15 La figura 1, muestra un rango de disolución hipotético para partículas presentes en las formas de dosificación de la presente invención, así como para una forma de dosificación *per se*;

Las figuras 2 a 7, muestran el rango de disolución *in vitro*
20 para las partículas y formas de dosificación de los ejemplos 2 a 7; y

Las figuras 8 a 12, muestran fotografías de partículas extruidas por fusión de placebo presentes en las formas de dosificación de la presente invención.

Procedimientos de Prueba

- Rango de disolución *in vitro*

Las tabletas se prueban *in vitro* utilizando procedimientos estándar, por ejemplo, Aparato USP 1 (cesto) o Aparato USP 2 (paleta) por ejemplo, en 50 rpm, por ejemplo, en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a una temperatura de 37°C, utilizando el Espectrómetro Perkin Elmer UWVIS Lambda 20, UV en una longitud de onda adecuada para la detección del fármaco presente en el mismo. Se pueden probar partículas, tabletas no curadas, tabletas curadas y alteradas, es decir, partículas o tabletas aplanadas. Las tabletas/partículas alteradas, se aplanan con un martillo utilizando 7 golpes de martillo llevados a cabo en forma manual para impartir alteración física. Las dimensiones de la tableta/partícula antes y después del aplanado, y los perfiles de disolución se evalúan en muestras separadas.

El rango de disolución de las partículas presentes en la forma de dosificación de la presente invención, así como para una forma de dosificación *per se*, se muestra en la figura 1. La figura 1, muestra que el rango de liberación del fármaco de las partículas es mayor al de la forma de dosificación. Sin embargo, el rango de liberación del fármaco de las partículas no es lo suficientemente alto para que un abusador logre un efecto eufórico. Por lo tanto, incluso si un abusador tritura una forma de dosificación de la presente invención, el rango de

liberación del fármaco puede no incrementarse en forma significativa. Esto reduce la motivación de un abusador a intentar la alteración con una forma de dosificación.

- Prueba de Resistencia a la alteración

5 (i) Capacidad de trituración

Las tabletas curadas son sometidas a una prueba de resistencia al rompimiento aplicando una fuerza máxima de 196 Newtons utilizando un Aparato Schleuniger 2E/106 para evaluar la resistencia al rompimiento. Las partículas pueden ser
10 sometidas a la misma prueba de resistencia al rompimiento, o una similar.

(ii) Resistencia a extracción con etanol

Las tabletas se prueban *in vitro* utilizando un medio de etanol/SGF en concentraciones de etanol del 0%, 20% y 40%
15 para evaluar la capacidad de extracción con alcohol. Las pruebas se llevan a cabo utilizando procedimientos estándar, por ejemplo, Aparato USP 1 (cesto) o Aparato USP 2 (paleta) por ejemplo, en 50 rpm, por ejemplo, en 500 ml de medio a una temperatura de 37°C, utilizando un Espectrómetro Perkin Elmer
20 UV/VIS Lambda 20, UV en una longitud de onda adecuada para la detección del fármaco presente en el mismo. Los puntos de tiempo de la muestra incluyen 0.5 y 1 hora.

Ejemplo 1

Las partículas que tienen las composiciones resumidas en
25 la Tabla 1 que se encuentra a continuación, se preparan como

se indica:

	Partículas A % p/p	Partículas B % p/p
HCl de Hidromorfona	10	10
HCl de Naloxona	20	20
Etilcelulosa	29	27
Citrato de Trietilo	2.9*	5.4**
Alcohol estearílico	10	10
Dibehenato de glicerilo	3.0	3.0
Eudragit NE 40D	25.1	24.6

* 10% basado en celulosa de etilo

** 20% basado en celulosa de etilo

10 Se preparó inicialmente una preparación de etilcelulosa/citrato de trietilo, colocando etilcelulosa en un mezclador y agregando gradualmente, por ejemplo, mediante rocío, citrato de trietilo. El mezclado continuó hasta que se obtuvo una mezcla uniforme, posteriormente la mezcla se dejó
15 asentar durante la noche de modo que el citrato de trietilo pudiera penetrar a través de la etilcelulosa.

Posteriormente se agregaron a un mezclador y se mezclaron HCl de hidromorfona, HCl de naloxona, alcohol estearílico, dibehenato de glicerilo y la preparación de
20 etilcelulosa/citrato de trietilo preparada anteriormente. La mezcla resultante se granula con una dispersión acuosa de Eudragit® NE 40D. Posteriormente el granulado se seca a un peso constante.

Posteriormente se extruye el granulado seco. El extrusor
25 por fusión se ajusta a condiciones de extrusión

predeterminadas, y se lleva a cabo la extrusión. El extrudado obtenido tiene un diámetro promedio de 1 mm. El extrudado posteriormente es alterado en la banda transportadora y los rodillos de presión durante su transferencia al peletizador. El
5 extrudado alterado tiene un diámetro promedio de aproximadamente 500 µm. El extrudado alterado posteriormente se corta en partículas que tienen una longitud promedio de aproximadamente 500 µm.

Las tabletas que tienen las composiciones resumidas en la
10 Tabla 2, que se encuentra a continuación, se prepararon como se indica:

Tabla 2

	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4
15 Partículas (mg)	40	80	160	240
Material de matriz (mg)	58	116	232	348
Lubricante (mg)	2	4	8	12
Peso total (mg)	100	200	400	600

Las partículas se combinan con el material de matriz y opcionalmente otros excipientes. Posteriormente el lubricante se agrega y la mezcla se combina para formar una mezcla
20 uniforme. La mezcla posteriormente se comprime en una herramienta adecuada hasta obtener el peso y grosor predeterminados de la tableta.

El recubrimiento y la curación se pueden llevar a cabo subsecuentemente en una pieza de equipo simple. Si se
25 requiere recubrimiento antes de la curación, la tableta se

caliente a una temperatura predeterminada, se recubre con rocío y se seca antes de incrementar la temperatura a la requerida para la curación. Si se requiere curación antes del recubrimiento, la tableta se calienta a la temperatura requerida durante un tiempo predeterminado, posteriormente se enfría. Posteriormente, el recubrimiento con rocío puede llevarse a cabo de manera opcional hasta obtener una ganancia de peso predeterminada.

Ejemplo 2

10 Las partículas extruidas por fusión con la composición tal como se resume en la Tabla 3 que se encuentra a continuación, fueron producidas preparando primero (mediante granulado de lecho de fluidos) gránulos de placebo con la composición tal como se resume en la Tabla 4 que se encuentra a continuación, 15 en segundo lugar, moliendo los gránulos de placebo (utilizando un molino Retsch con una malla de 0.5 mm), en tercer lugar, mezclando los gránulos de placebo molidos con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y estearato de magnesio en un mezclador de cono con tamaño adecuado para producir 20 gránulos mezclados, y finalmente, se extruyen con fusión los gránulos mezclados en un extrusor por fusión Leistritz Micro 27 para obtener un extrudado que es alterado, y finalmente cortado con un peletizador para obtener las partículas extruidas por fusión.

25 Las partículas obtenidas tuvieron un diámetro promedio de

0.80 mm y una longitud promedio de 0.84 mm.

Tabla 3

		Ejemplo 2 (partículas extruidas por fusión) mg/unidad
5	HCl de Hidromorfona	4
	HCl de Naloxona	8
	Eudragit NE 40 D	40 (S)
	Etilcelulosa (N10)	25.8
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0.15
10	Monoestearato de glicerilo	2
	Talco	20
	Lactosa (anhidro)	4
	Alcohol estearílico	5
	Dibehenato de glicerol	3
	Estearato de magnesio	1
15	Total	113

S = Contenido sólido

20

25

Tabla 4

		Ejemplo 2 (gránulos de placebo) mg/unidad
	Eudragit NE 40 D	40 (S)
5	Etilcelulosa (N10)	25.8
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0.15
	Monoestearato de glicerilo	2
	Talco	20
	Lactosa (anhidro)	4
	Alcohol estearílico	5
10	Dibehenato de glicerol	3
	Total	100

S = Contenido sólido

Las tabletas con la composición tal como se resume en la Tabla 5 que se encuentran a continuación, se fabricaron mezclando las partículas con hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) y estearato de magnesio, seguido de compresión directa (utilizando un Manesty F3 Betapress) de la mezcla resultante.

20

25

Tabla 5

	Ejemplo 2 (Tabletas) (mg/unidad)
Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	56.5
Estearato de magnesio	1.7
Total	171

Ejemplo 3

Se fabricó un lote de tabletas a escala de laboratorio con la composición tal como se resume en la Tabla 6 que se encuentra a continuación, granulando con humedad las partículas del Ejemplo 2 (ver Tabla 3) con los diversos excipientes (se utilizó agua con un unificador líquido e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M) como un unificador) en un procesador Kenwood, seguido de compresión del granulado resultante utilizando un Manesty F3 Betapress.

Tabla 6

		Ejemplo 3 (mg/unidad)
5	Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	113
	Lactosa	57
	Estearato de magnesio	2.26
	Agua purificada	q.s.
10	Total	285

Las partículas y tabletas se probaron para disolución utilizando el aparato de disolución de paleta Ph.Eur a una temperatura de 37°C, 75 rpm por separado en 500 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) en pH 1.2 y en 500 ml de etanol al 40%. Los procedimientos HPLC estándar fueron utilizados para el ensayo, para medir los rangos de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se trazan en la figura 2 adjunta.

Ejemplo 4

Las tabletas con la composición tal como se resume en la Tabla 7 que se encuentra a continuación, fueron fabricadas a través del siguiente proceso:

1. Las partículas del Ejemplo 2 y lactosa, fueron cargadas en el tazón de un mezclador Kenwood y se mezclaron en seco.
2. Se agregó agua en forma de gotas para granular la

mezcla hasta que se obtuvieron gránulos grandes.

3. Se agregó HPMC (Methocel K100M) a los granulados húmedos con mezclado continuo.

4. Se agregó agua adicional ya que la mezcla estaba en polvo.

5. Los gránulos se secaron en un horno Gallenkamp durante 2 horas a una temperatura de 50°C a 55°C.

6. Los gránulos secos se mezclaron con estearato de magnesio en un mezclador Pharmatech.

7. La mezcla se comprimió en tabletas utilizando un Manesty F3 Betapress.

Tabla 7

	Ejemplo 4 (mg/unidad)
Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100M)	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2.26
Agua purificada	q.s.
Total	285

Las partículas y tabletas se probaron para disolución utilizando el aparato de disolución de paleta Ph.Eur a una temperatura de 37°C, 75 rpm en 500 ml de SGF en pH 1.2. Se utilizaron procedimientos HPLC estándar para el ensayo, para

medir los rangos de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se trazan en la figura 3 adjunta.

Ejemplo 5

Las tabletas con la composición tal como se resumen en la
5 Tabla 8 que se encuentra a continuación, fueron fabricadas a través del siguiente proceso:

1. Las partículas del Ejemplo 2 y lactosa se cargaron en un tacón y se mezclaron en seco.

2. Se agregó agua en forma de gotas para sobre-
10 humedecer la mezcla hasta que se obtuvieron gránulos grandes.

3. Se agregó PEO a los gránulos húmedos con mezclado continuo.

4. Los gránulos se secaron en un horno Gallenkamp durante 2 horas a una temperatura de 50°C a 55°C.

15 5. Se mezclaron los gránulos secos con estearato de magnesio en un mezclador Pharmatech.

6. La mezcla se comprimió en tabletas utilizando un Manesty F3 Betapress.

20 7. Las tabletas resultantes se curaron a una temperatura de 72°C durante 1 hora en un horno.

Tabla 8

	Ejemplo 5 (mg/unidad)
5 Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	113
Óxido de polietileno (Polyox WSR-301)	113
Lactosa	57
Estearato de magnesio	2.26
Agua purificada	q.s.
Total	285

10 Las partículas y tabletas se probaron para disolución en
SGF como en el Ejemplo 4. Las tabletas se probaron
adicionalmente para disolución en 40% de etanol como para el
Ejemplo 3. Se utilizaron procedimientos HPLC estándar para el
15 ensayo, para medir los rangos de liberación *in vitro*, y los
resultados obtenidos se trazaron en las figuras 4 y 5 adjuntas.

Ejemplo 6

Las partículas extruidas por fusión con la composición tal
como se resume en la Tabla 9 que se encuentra a continuación,
fueron producidas preparando primero (mediante granulado de
20 lecho de fluidos) gránulos de placebo con la composición tal
como se resume en la Tabla 10 que se encuentra a
continuación, en segundo lugar moliendo los gránulos de
placebo (utilizando un Molino Retsch con una pantalla de 0.5
mm), en tercer lugar mezclando los gránulos de placebo molidos
25 con clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de naloxona y

estearato de magnesio y sulfato laurilo de sodio (2 mg/unidad) en un mezclador de cono con tamaño adecuado para producir gránulos mezclados, y finalmente, se extruyeron por fusión los gránulos mezclados en un extrusor por fusión Leistritz Micro 27 para obtener un extrudado que es alterado, y finalmente, cortado con un peletizador para obtener las partículas extruidas por fusión.

Las partículas obtenidas tuvieron un diámetro promedio de 0.82 mm y una longitud promedio de 0.81 mm.

10 Tabla 9

	Ejemplo 6 (partículas extruidas por fusión) mg/unidad
	HCl de Hidromorfona 4
	HCl de Naloxona 8
15	Eudragit NE 40 D 30 (S)
	Etilcelulosa (N10) 47.3
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5) 0.23
	Monoestearato de glicerilo 4.5
	Talco 5
	Lactosa (anhidro) 4
20	Alcohol Estearílico 5
	Dibehenato de glicerol 2
	Sulfato laurilo de sodio 4
	Estearato de magnesio 1
	Total 115

S = Contenido sólido

Tabla 10

		Ejemplo 6 (gránulos de placebo) mg/unidad
	Eudragit NE 40 D	30 (S)
	Etilcelulosa (N10)	47.3
5	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0.23
	Monoestearato de glicerilo	4.5
	Talco	5
	Lactosa (anhidro)	4
	Alcohol Estearílico	5
	Dibehenato de glicerol	2
10	Sulfato laurilo de sodio	2
	Total	100

S = Contenido sólido

Las tabletas con la composición tal como se resume en la Tabla 11 que se encuentra a continuación, fueron fabricadas a través del proceso del Ejemplo 5, pero sin el paso 7 (curación de tabletas), y exceptuando que en el paso 1 las partículas de este ejemplo, en lugar del Ejemplo 2, fueron mezcladas en seco con lactosa y citrato trisódico, y en el paso 3, se agregó alginato de sodio, en lugar de PEO, a los gránulos húmedos con mezclado continuo.

Tabla 11

		Ejemplo 6 (mg/unidad)
5	Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg por unidad)	115
	Alginato de sodio	113
	Lactosa	28.5
	Citrato trisódico	28.5
	Estearato de magnesio	2.26
10	Agua purificada	q.s.
	Total	287

Ejemplo 7

Las tabletas con la composición tal como se resume en la
Tabla 12 que se encuentra a continuación, fueron fabricadas a
15 través del proceso del Ejemplo 5, pero sin el paso 7 (curación
de tabletas), y exceptuando que en el paso 1 las partículas del
Ejemplo 6, en lugar del Ejemplo 2, se mezclaron en seco con
lactosa y estearato de magnesio, y en el paso 3 se agregó goma
xantana, en lugar de PEO a los gránulos húmedos con mezclado
20 continuo.

Tabla 12

		Ejemplo 7 (mg/unidad)
5	Partículas de Hidromorfona/Naloxona (4 mg/8 mg)	115
	Goma xantan	113
	Lactosa	57
	Estearato de magnesio	2.26
	Agua purificada	q.s.
10	Total	287

Las partículas y tabletas se probaron para disolución en SGF como en los Ejemplos 4 y 5. Las tabletas se probaron adicionalmente para disolución en etanol al 40% como en los Ejemplos 3 y 5. Se utilizaron procedimientos HPLC estándar para el ensayo, para medir los rangos de liberación *in vitro*, y los resultados obtenidos se trazan en las figuras 6 y 7 adjuntas.

Ejemplos Adicionales

Los ejemplos anteriores pueden ser repetidos utilizando un extrusor por fusión con orificios de la cabeza del troquel de extrusión menores a 1.0 mm de diámetro para formar un extrudado por fusión, el cual posteriormente puede cortarse para formar partículas que tengan un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 µm. El extrudado por fusión puede ser ya sea cortado sin alterarse antes del corte, o puede ser alterado antes del corte, con el objeto de formar las partículas.

Esto se ilustra en los ejemplos que se encuentran a continuación.

Ejemplo 8

Las multipartículas extruidas por fusión de placebo con la
5 composición tal como se resume en la Tabla 13 que se
encuentra a continuación, fueron producidas mezclando todos
los materiales de la composición en un mezclador de cono doble
para formar una mezcla, y posteriormente extruyendo por fusión
la mezcla en un extrusor Micro 27 ajustado con una bomba de
10 engranaje Maag y un Micropelletizador Leistritz. Las condiciones
de extrusión se resumen en la Tabla 14 que se encuentra a
continuación. La extrusión se llevó a cabo utilizando dos placas
de troquel, una con orificios del troquel con un diámetro de 0.5
mm, y la otra con orificios del troquel con un diámetro de 0.3
15 mm, para proporcionar dos lotes separados de multipartículas
extruidas por fusión, Ejemplo 8a y Ejemplo 8b, respectivamente.

Tabla 13

	No.	Material	Mg/unidad
	1	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo B USNF (Eudragit RS PO)	66.0
20	2	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25.0
	3	Alcohol Estearílico PhEur	14.0
	4	Dibehenato de Glicerol	5.0
		Total	110.0

Tabla 14: Condiciones de extrusión

	Parámetro	Valores
	Velocidad de tornillo (rpm)	100
	Temperatura de fusión (°C)	98 a 111
5	Rango de alimentación del producto (kg/hr)	2 a 5
	Zona de Temperatura de 3 a 13 (°C)	90 a 105
	Cuchillas de micropeletizador	simple y doble
	Velocidad de cortador de micropeletizador (rpm)	673 a 2402
	Velocidad de bomba (rpm)	12 a 20
10	Placa de troquel	0.5 mm (12 x 22 orificios) 0.3 mm (12 x 22 orificios)

Ejemplo 9

Las multipartículas extruidas por fusión de placebo con la composición tal como se resume en la Tabla 15 que se encuentra a continuación, fueron producidas combinando todos los materiales de la composición en un mezclador de cono doble para formar una mezcla, y posteriormente extruyendo por fusión la mezcla en un extrusor Micro 27 adaptado con una bomba de engrane Maag y un Micropeletizador Leistritz. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 16 que se encuentra a continuación. La extrusión se llevó a cabo utilizando dos placas de troquel, una con agujeros del troquel con un diámetro de 0.5 mm, y la otra con agujeros de troquel con un diámetro de 0.3 mm, para proporcionar dos lotes separados de multipartículas extruidas por fusión, Ejemplo 9a y Ejemplo 9b, respectivamente.

Tabla 15

5	No.	Material	Mg/unidad
	1	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo B USNF (Eudragit RS PO)	66.0
	2	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25.0
	3	Alcohol Estearílico PhEur	14.0
	4	Dibehenato de Glicerol	5.0
	5	Lactosa anhidro, cernida	10.0
		Total	120.0

Tabla 16: Condiciones de extrusión

10	Parámetro	Valores
	Velocidad de tornillo (rpm)	100
	Temperatura de fusión (°C)	102 a 112
	Rango de alimentación del producto (kg/hr)	3 a 4
	Zona de Temperatura de 3 a 13 (°C)	99 a 110
	Cuchillas de micropeletizador	simple y doble
15	Velocidad de cortador de micropeletizador (rpm)	1519 a 5000
	Velocidad de bomba (rpm)	11 a 15
	Placa del troquel	0.5 mm (12 x 22 orificios) 0.3 mm (12 x 22 orificios)

En la figura 8, se muestran las fotografías de las
20 multipartículas extruidas por fusión obtenidas. La figura 8a muestra multipartículas extruidas por fusión de placebo del Ejemplo 9a (extruidas a través de agujeros del troquel de 0.5 mm) y la figura 8b muestra multipartículas extruidas por fusión de placebo del Ejemplo 9b (extruidas a través de agujeros del
25 troquel de 0.3 mm). Las fotografías muestran que las

multipartículas son esféricas o casi esféricas.

Ejemplo 10

Se produjeron multipartículas extruidas por fusión de placebo con la composición tal como se resume en la Tabla 17 que se encuentra a continuación, granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho de fluidos utilizando dispersión Eudragit NE como el fluido de granulación para formar gránulos, y posteriormente extruyendo por fusión los gránulos en un extrusor Micro 27 y adaptado con una bomba de engranes Maag y un Micropelletizador Leistritz. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 18 que se encuentra a continuación. La extrusión se llevó a cabo utilizando dos placas del troquel, una con agujeros del troquel con un diámetro de 0.5 mm, y la otra con agujeros del troquel con un diámetro de 0.3 mm, para proporcionar dos lotes separados de multipartículas extruidas por fusión, Ejemplo 10a y Ejemplo 10b, respectivamente.

20

25

Tabla 17

	No. de Partida	Material	mg/unidad
	1	Agua Purificada PhEur ¹	10.0
	2	Hipromelosa PhEur (viscosidad 5.2 mPas) (Methocel E5)	0.15
5	3	Monoestearato de Glicerol 40-55 PhEur	3.00
	4	Dispersión de Poliacrilato 40% PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 20.0
			D 50.0
	5	Talco PhEur	3.33
	6	Etilcelulosa N10	40.5
	7	Lactosa anhidro PhEur (Pharmatose DCL21)	20.00
	8	Alcohol Estearílico PhEur (Speziol C 18 Pharma)	10.00
10	9	Dibehenato de Glicerol PhEur (Compritol 888 ATO)	3.00
	10	Celulosa Microcristalina (Avicel PH101)	20.0
		Total	120.0

¹ Agua perdida por evaporación

Tabla 18: Condiciones de Extrusión

15	Parámetro	Valores
	Velocidad de tornillo (rpm)	99 a 104
	Temperatura de fusión (°C)	118 a 119
	Rango de alimentación del producto (kg/hr)	2 a 7
	Zona de Temperatura de 3 a 13 (°C)	110 a 125
	Cuchillas del micropeletizador	simple
20	Velocidad de cortador del micropeletizador (rpm)	673 a 2402
	Velocidad de bomba (rpm)	11 a 27
	Placa del troquel	0.5 mm (12 x 22 orificios) 0.3 mm (12 x 22 orificios)

Ejemplo 11

25 Se produjeron multipartículas extruidas por fusión con la

composición tal como se resume en la Tabla 19 que se encuentra a continuación, granulando todos los materiales de la composición en un granulador de lecho de fluidos utilizando dispersión Eudragit NE como el fluido de granulación para formar los gránulos, y posteriormente extruyendo por fusión los gránulos en un extrusor Micro 27 adaptado con una bomba de engranes Maag y un Micropeletizador Leistritz. Las condiciones de extrusión se resumen en la Tabla 18 que se encuentra a continuación. La extrusión se llevó a cabo utilizando dos placas de troquel, una con agujeros del troquel con un diámetro de 0.5 mm, y la otra con agujeros del troquel con un diámetro de 0.3 mm, para proporcionar dos lotes separados de multipartículas extruidas por fusión, Ejemplo 11a y Ejemplo 11b, respectivamente.

15 Tabla 19

No. de Partida	Material	mg/unidad
1	Agua Purificada PhEur ¹	10.0
2	Hipromelosa PhEur (viscosidad 5.2 mPas) (Methocel E5)	0.15
3	Monoestearato de Glicerol 40-55 PhEur	3.00
4	Dispersión de Poliacrilato 40% PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 20.0 D 50.0
5	Talco PhEur	3.33
6	Etilcelulosa N10	43.5
7	Lactosa Anhidro PhEur (Pharmatose DCL21)	20.00
8	Alcohol Estearílico PhEur (Speziol C 18 Pharma)	7.00
9	Dibehenato de Glicerol PhEur (Compritol 888 ATO)	3.00
	Total	100.0

25 ¹ Agua perdida por evaporación

Tabla 20: Condiciones de extrusión

	Parámetro	Valores
	Velocidad de tornillo (rpm)	99 a 104
	Temperatura de fusión (°C)	118 a 119
5	Rango de alimentación del producto (kg/hr)	2 a 7
	Zona de Temperatura de 3 a 13 (°C)	110 a 125
	Cuchillas del micropeletizador	simple
	Velocidad de cortador del micropeletizador (rpm)	673 a 2402
	Velocidad de bomba (rpm)	11 a 27
10	Placa del troquel	0.5 mm (12 x 22 orificios) 0.3 mm (12 x 22 orificios)

En la figura 9, se muestran las fotografías de las multipartículas extruidas por fusión resultantes. La figura 9a, muestra multipartículas extruidas por fusión Eudragit NE de placebo del Ejemplo 11a (extruido a través de agujeros del troquel de 0.5 mm) y la figura 9b muestra multipartículas extrudadas por fusión Eudragit NE de placebo del Ejemplo 11 b (extruidas través de agujeros del troquel de 0.3 mm).

Ejemplo 11: Distribución de Tamaño de Partícula de multipartículas extruidos por fusión de placebo utilizando un

Retsch® Camsizer®

Ejemplo 11a

Las multipartículas extruidas por fusión del Ejemplo 11a fueron cernidas, y se recolectó la fracción entre 250 micras y 850 micras, y posteriormente se sometió a análisis de tamaño de partícula utilizando un Retsch® Camsizer®, el cual

proporcionó los siguientes resultados (en donde la figura en el paréntesis se refiere al porcentaje de la población total de partículas medidas que tienen un diámetro menor a la medida (mm) especificada después de la figura en el paréntesis):

- 5 D(10) 0.638 mm
 D(50) 0.768 mm
 D(90) 0.911 mm

Ejemplo 11b

- 10 Las multipartículas extruidas por fusión del Ejemplo 11b fueron cernidas, y se recolectó la fracción de entre 250 micras y 850 micras, y posteriormente se sometió a análisis de tamaño de partícula utilizando un Retsch® Camsizer®, el cual produjo los siguientes resultados:

- D(10) 0.559 mm
15 D(50) 0.681 mm
 D(90) 0.878 mm

Ejemplo 12

- 20 Las multipartículas extruidas por fusión de placebo con la composición como se describe en la tabla que se encuentra a continuación, fueron producidas granulando primero todos los materiales de la composición en un granulador del lecho de fluidos utilizando dispersión Eudragit NE como el fluido de granulación para formar gránulos, posteriormente moliendo los gránulos utilizando hielo seco antes de extruir por fusión los
- 25 gránulos molidos en un extrusor Micro 27 adaptado con una

bomba de engrane Maag y un Micro peletizador Leistritz para proporcionar multipartículas extruidas por fusión. Las condiciones de extrusión se resumen en la tabla 22 que se encuentra más adelante. La extrusión se llevó a cabo utilizando 5 agujeros del troquel con un diámetro de 0.3 mm.

Tabla 21

	Partida No.	Material	mg/unidad
	1	Agua purificada PhEur ¹	20.0
	2	Hipromelosa PhEur (viscosidad 5.2 mPas) (Methocel E5)	0.30
10	3	Monoestearato de glicerilo 40-55 PhEur	6.00
	4	Dispersión de Poliacrilato 40% PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 40.0 D 100.0
	5	Talco PhEur	6.66
	6	Etilcelulosa N10	27.04
	7	Lactosa Anhidro PhEur (Pharmatose DCL21)	10.00
15	8	Alcohol Estearílico PhEur (Speziol C18 Pharma)	7.00
	9	Dibehenato de Glicerol PhEur (Compritol 888 ATO)	3.00
		Total	100.0

1 Agua pérdida por la evaporación

20

25

Tabla 22. Condiciones de extrusión

	Parámetro	Valores
	Velocidad de tornillo (rpm)	100
	Temperatura de fusión (°C)	104 a 107
5	Rango de Alimentación del producto (kg/hr)	2.9 a 4
	Zona de temperatura de 3 a 13 (°C)	99 a 102
	Cuchillas del micropelletizador	Simple
	Velocidad del cortador del micropelletizador	3500
	Velocidad de bomba (rpm)	9-16.2
10	Placa del troquel	0.3mm (12 x 22 agujeros)

En la figura 10 se muestran las fotografías de las partículas resultantes. La figura 10 muestra multipartículas extruidas por fusión Eudragit NE de placebo del Ejemplo 12 (extruidas a través de agujeros del troquel del 0.3 mm).

Ejemplo 13

Se pueden producir las multipartículas extruidas por fusión con la composición tal como se describe en la tabla 23 que se encuentra a continuación, mezclando primero todos los materiales de la composición en un mezclador de cono de tamaño adecuado para producir una mezcla, y posteriormente extruyendo por fusión la mezcla en un extrusor Lesitritz Micro 27 adaptado con una bomba de engrane Maag y un Micro pelletizador Leistritz. Las condiciones de extrusión adecuadas que se pueden, utilizar incluyen las descritas en las tablas 14 y

16 anteriores. La extrusión se puede llevar a cabo utilizando dos placas de troquel, una con agujeros del troquel con un diámetro de 0.5 mm, y la otra con agujeros del troquel con un diámetro de 0.3 mm, para proporcionar dos lotes separados de 5 multipartículas extruidas por fusión, Ejemplo 13a y Ejemplo 13b, respectivamente.

Tabla 23

	No.	Material	mg/unidad
	1	Clorhidrato de oxicodona	10.0
10	2	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo B USNF (Eudragi RS PO)	66.0
	3	Copolímero de Metacrilato de Amonio tipo A USNF (Eudragit RL PO)	25.0
	4	Alcohol Estearílico PhEur	14.0
	5	Dibehenato de Glicerol	5.0
15		Total	120.0

Ejemplo 14

Ejemplo 14a

Las multipartículas extruidas por fusión con la 20 composición tal como se describe en la tabla 23 anterior, se pueden producir mezclando primero todos los materiales de la composición en un mezclador de cono con tamaño adecuado para producir una mezcla, y posteriormente extruyendo por fusión la mezcla en un extrusor Lesitritz Micro 27 adaptado con 25 una placa de troquel con agujeros del troquel de 0.3 mm y una

bomba de engrane Maag para obtener un extrudado (las condiciones de extrusión adecuadas que se pueden utilizar incluyen las descritas en las tablas 14 y 16 anteriores). El cual posteriormente es transportado con una banda transportadora
5 hacia un peletizador rotatorio estándar para cortarse en partículas.

A través del ajuste adecuado de la velocidad de la banda transportadora y/o los rollos de presión del peletizador, se puede lograr la alteración del extrudado para proporcionar el
10 diámetro deseado antes de cortar el extrudado alterado. El extrudado alterado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y las partículas cortadas pueden tener una longitud promedio de aproximadamente 450 μm . Por lo tanto, las multipartículas extruidas por fusión obtenidas
15 pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y una longitud promedio de aproximadamente 450 μm .

Ejemplo 14b

Las multipartículas extruidas por fusión con la composición tal como se describe en la tabla 23 anterior, se
20 pueden producir mezclando primero todos los materiales de la composición en un mezclador de cono de tamaño adecuado para producir una mezcla, y posteriormente extruyendo por fusión la mezcla en un extrusor Lesitritz Micro 27 adaptado con una placa de troquel con agujeros del troquel de 0.3 mm y una
25 bomba de engrane Maag para obtener un extrudado

(condiciones de extrusión adecuadas que se pueden utilizar incluyen las descritas en las tablas 14 y 16 anteriores), que posteriormente puede ser transportado por una banda transportadora hacia un peletizador rotatorio estándar para cortarse en partículas.

Mediante el ajuste adecuado de la velocidad de la banda transportadora y/o los rodillos de presión del peletizador, la alteración del extrudado para proporcionar el diámetro deseado se puede lograr antes de cortar el extrudado alterado. El extrudado alterado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm , y las partículas cortadas pueden tener una longitud promedio de aproximadamente 600 μm . Por lo tanto, las multipartículas extruidas por fusión obtenidas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm , y una longitud promedio de aproximadamente 600 μm .

Ejemplo 15

Las tabletas que tienen la composición descrita en la tabla 24 que se encuentra más adelante, se pueden preparar combinando primero todas las multipartículas extruidas por fusión de los Ejemplos 13a, 13b, 14a o 14b, con óxido de polietileno (tanto 301 NF como N12K) en un mezclador de corte superior, mientras se agrega lentamente el alcohol estearílico (fusionado) durante el mezclado para formar los gránulos, enfriar los gránulos, clasificar los gránulos a través de una malla con tamaño adecuado, mezclar los gránulos clasificados

con el estearato de magnesio, comprimir los gránulos lubricados para formar tabletas, y finalmente, curar las tabletas en un recubridor de charola perforada utilizando una temperatura de aire de entrada de 82 a 85°C. Si se desea, las tabletas curadas
5 pueden ser recubiertas, por ejemplo, con un recubrimiento cosmético, tal como recubrimiento Opadry®.

Tabla 24

	Ejemplo 15 (mg/tableta)
10 Partículas HCl de oxycodona del Ejemplo 13 o Ejemplo 14	120
Alcohol estearílico PhEur	21.0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 NF; (4 millones MW)	40
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 N12K; 1 millón MW)	116.0
Estearato de magnesio	3.0
Total	300

15

Ejemplo 16

Las multipartículas extruidas por fusión con la composición tal como se describe en la tabla 2 que se encuentra a continuación, se pueden producir granulando
20 primero todos los materiales de la composición en un granulador del lecho de fluidos utilizando una dispersión Eudragit NE como el fluido de granulación para formar gránulos, posteriormente moliendo los gránulos utilizando hielo seco, antes de extruir por fusión los gránulos molidos en un extrusor
25 Micro 27 adaptado con una bomba de engrane Maag y un Micro

peletizador Lesitritz para proporcionar multipartículas extruidas por fusión. Las condiciones de extrusión adecuadas que se pueden utilizar incluyen las descritas en las tablas 18, 20 y 22 anteriores. La extrusión se puede llevar a cabo utilizando dos
5 placas de troquel, una con agujeros del troquel con un diámetro de 0.5 mm y la otra con agujeros del troquel con un diámetro de 0.3 mm, para proporcionar dos lotes separados de multipartículas extruidas por fusión, Ejemplo 16a y Ejemplo 16b, respectivamente.

10 Tabla 25

	No. de partida	Material	mg/unidad
	1	Agua purificada PhEur ¹	20.0
	2	Hipromelosa PhEur (viscosidad 5.2 mPas) (Methocel E5)	0.30
	3	Monoestearato de glicerilo 40-55 PhEur	6.00
15	4	Dispersión de Poliacrilato 40% PhEur (Eudragit NE 40 D) ¹	S 40.0 D 100.0
	5	Talco PhEur	6.66
	6	Etilcelulosa N10	27.04
	7	Clorhidrato de oxicodona	10.00
20	8	Alcohol Estearílico PhEur (Speziol C18 Pharma)	7.00
	9	Total	100.0

1 Agua pérdida por la evaporación

Ejemplo 17

Ejemplo 17a

25 Se pueden producir las multipartículas extruidas por fusión

con la composición tal como se describe en la tabla 25 anterior, granulando primero a través de la composición en un granulador del lecho de fluidos utilizando dispersión Eudragit NE como el fluido de granulado para formar gránulos, posteriormente
5 moliendo los gránulos utilizando hielo seco, antes de extruir por fusión los gránulos molidos en un extrusor Micro 27 adaptado con una placa de troquel con agujeros de troquel de 0.3 mm, y una bomba de engrane Maag para obtener un extrudado (condiciones de extrusión adecuadas que se pueden utilizar
10 incluyen las descritas en las tablas 18, 20 y 22), el cual posteriormente es transportado por una banda transportadora hacia un peletizador rotatorio estándar, para cortarse en partículas.

A través del ajuste adecuado de la velocidad de la banda
15 transportadora y/o los rodillos de presión del peletizador, se puede lograr la alteración del extrudado para proporcionar el diámetro deseado antes de cortar el extrudado alterado. El extrudado alterado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y las partículas cortadas pueden
20 tener una longitud promedio de aproximadamente 450 μm . Por lo tanto, las multipartículas extruidas por fusión obtenidas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 450 μm y una longitud promedio de aproximadamente 450 μm .

Ejemplo 17b

25 Las multipartículas extruidas por fusión con la

composición tal como se describe en la tabla 25 anterior, se pueden producir granulando primero todos los materiales a través de la composición en un granulador del lecho de fluidos utilizando dispersión Eudragit NE como el fluido de granulación para formar gránulos, posteriormente moliendo los gránulos utilizando hielo seco, antes de la extrusión por fusión de los gránulos molidos en un extrusor Micro 27 adaptado con una placa de troquel con agujeros de troquel del 0.3 mm, y una bomba de engrane Maag para obtener un extrudado (condiciones de extrusión adecuadas que se pueden utilizar incluyen las descritas en las tablas 18, 20 y 22), el cual posteriormente es transportado por una banda transportadora hacia un peletizador rotatorio estándar, para cortarse en partículas.

A través del ajuste adecuado de la velocidad de la banda transportadora y/o los rodillos de presión del peletizador, se puede lograr la alteración del extrudado para proporcionar el diámetro deseado antes de cortar el extrudado alterado. El extrudado alterado puede tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm y las partículas cortadas pueden tener una longitud promedio de aproximadamente 600 μm . Por lo tanto, las multipartículas extruidas por fusión obtenidas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 600 μm y una longitud promedio de aproximadamente 600 μm .

Ejemplo 18

Las tabletas que tienen la composición descrita en la tabla 26 que se encuentra a continuación, se pueden preparar combinando primero las multipartículas extruidas por fusión de los Ejemplos 16a, 16b, 17a o 17b con el óxido de polietileno (tanto 301 NF como N12K) en un mezclador de corte superior, mientras se agrega lentamente el alcohol estearílico (fusionado) durante el mezclado para formar los gránulos, enfriar los gránulos, clasificar los gránulos enfriados a través de una malla con tamaño adecuado, mezclar los gránulos clasificados con el estearato de magnesio, comprimir los gránulos lubricados para formar tabletas, y finalmente, curar las tabletas en un recubridor de charola perforada utilizando una temperatura de aire de entrada de 82 a 85°C. Si se desea, las tabletas curadas pueden ser recubiertas, por ejemplo, con un recubrimiento cosmético, tal como un recubrimiento Opadry®.

Tabla 26

	Ejemplo 18 (mg/tableta)
Partículas HCl de oxicodona del Ejemplo 16 o Ejemplo 17	100
Alcohol estearílico PhEur	21.0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 NF; (4 millones MW)	40.0
Óxido de polietileno (Polyox™ WSR 301 N12K; 1 millón MW)	136.0
Estearato de magnesio	3.0
Total	300

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende:

partículas extruidas por fusión no alteradas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante; y una matriz;

en donde las partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en la matriz.

2. Una forma de dosificación tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque el fármaco es un agonista opioide.

3. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, buprenorfina, fentanilo, tramadol, tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizada porque comprende del 15 al 80% en peso de las partículas, con base en el peso total de la forma de dosificación.

5. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizada porque comprende del 20 al 85% en peso de la matriz, con base en el peso total de la forma de dosificación.

6. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizada porque la matriz comprende una fase continua que comprende un agente que forma gel, particularmente un agente que forma una gel curable.

7. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de una tableta.

8. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la forma de dosificación es resistente a la alteración.

9. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de fármaco liberada de la forma de dosificación en 0.5 horas cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 40% a una temperatura de 37°C, está dentro del $\pm 20\%$ de la cantidad de fármaco liberada de la forma de dosificación en 0.5 horas, cuando se mide en un Aparato USP 1 (cesto) en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF), con etanol al 0% en una temperatura de 37°C.

10. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas tienen una resistencia al rompimiento de

al menos 350 Newtons.

11. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas son micropartículas.

5 12. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas extruidas por fusión tienen un diámetro menor a aproximadamente 900 μm .

10 13. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas extruidas por fusión tienen una longitud menor a aproximadamente a 900 μm .

15 14. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas comprenden del 3 al 50% en peso de fármaco, con base en el peso total de una partícula.

20 15. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o más ingredientes activos adicionales.

16. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas comprenden al menos además un polímero que confieren resistencia a la trituración.

25 17. Una forma de dosificación tal como se describe en

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas comprenden además un polímero seleccionado de un polímero acrílico, un polímero metacrílico o mezclas de los mismos.

5 18. Una forma de dosificación tal como se describe en la reivindicación 17, caracterizada porque los polímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico se seleccionan de copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico),
10 copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

15 19. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 17 o 18, caracterizada porque los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico se seleccionan de ésteres alquílicos de ácido acrílico, ésteres alquílicos de ácido metacrílico y mezclas de los mismos.

20 20. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 16 a la 19, caracterizada porque las partículas comprenden del 10 al 50% en peso del polímero que confiere resistencia a la trituración, con base en el peso total de una partícula.

25 21. Una forma de dosificación tal como se describe en

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas comprenden además un agente de control o modificación del rango.

22. Una forma de dosificación tal como se describe en la
5 reivindicación 21, caracterizada porque el agente de control o modificación del rango es una celulosa de alquilo, por ejemplo etilcelulosa.

23. Una forma de dosificación tal como se describe en
cualquiera de las reivindicaciones de la 21 o 22, caracterizada
10 porque las partículas comprenden de 20 a 50% en peso del agente para controlar o modificar el rango, con base en el peso total de la partícula.

24. Una forma de dosificación tal como se describe en
cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada
15 porque las partículas comprenden además un lubricante.

25. Una forma de dosificación tal como se describe en
cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada
porque las partículas comprenden además un plastificante.

26. Una forma de dosificación tal como se describe en la
20 reivindicación 1, caracterizada porque las partículas comprenden oxicodona o hidromorfona, preferentemente como sus sales de clorhidrato, un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, preferentemente Eudragit® NE 30 D o NE 40 D, celulosa de etilo como el agente para controlar o
25 modificar el rango, alcohol estearílico y/o citrato de trietilo

como el plastificante, dibehenato de glicerilo como lubricante y opcionalmente un antagonista opioide.

27. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas comprenden un agonista opioide y comprenden además un antagonista opioide, por ejemplo naloxona.

28. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las partículas son esféricas o casi esféricas.

29. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la matriz comprende un silicón y/o un agente que forma gel.

30. Una forma de dosificación tal como se describe en la reivindicación 29, caracterizada porque el agente que forma gel se selecciona de óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropil metil celulosa, carbómeros, ácidos poli(urónico) ácidos o mezclas de los mismos.

31. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 29 o 30, caracterizada porque el silicón o agente que forma gel es curable.

32. Una forma de dosificación tal como se describe en la reivindicación 31, caracterizada porque la forma de dosificación puede aplanarse sin romperse, hasta obtener un grosor menor a

aproximadamente 60% del grosor de la forma de dosificación antes de aplanarse.

33. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante que comprende:

i) extruir por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm ;

ii) cortar el extrudado por fusión para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm ;

15 iii) mezclar las partículas con un material de matriz de modo que las partículas formen una fase discontinua en la matriz; y

iv) formar la mezcla en una forma de dosificación.

34. Un proceso tal como se describe en la reivindicación 20 33, caracterizado porque que comprende el paso adicional de alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado antes de cortarse.

35. Un proceso tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 33 o 34, caracterizado porque en el paso de 25 corte, un cortador corta el extrudado por fusión conforme sale

bajo presión de los orificios de la placa del troquel y aún está blando.

36. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del SNC, un
5 estimulante del SNC o un hipnótico sedante que comprende:

mezclar partículas extruidas por fusión que tienen un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm , que se preparan extruyendo por fusión una composición que
10 comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , y cortar el extrudado por fusión sin alterar el extrudado por fusión antes de cortarse, con
15 un material de matriz de modo que las partículas formen una fase discontinua en la matriz y formen la mezcla en una forma de dosificación.

37. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende un fármaco, que comprende:

20 mezclar las partículas extruidas por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm , que se preparan extruyendo por fusión una composición que comprende un fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para
25 formar un extrudado por fusión, alterar el extrudado por fusión

para formar un extrudado por fusión alterado que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm y cortar el extrudado por fusión alterado, con un material de matriz de modo que las partículas formen una fase discontinua en la
5 matriz y formen la mezcla en una forma de dosificación.

38. Un proceso tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, caracterizado porque las partículas se extruyen por fusión a una temperatura de 100°C o menos.

39. Un proceso tal como se describe en cualquiera de las
10 reivindicaciones 33 a 38, caracterizado porque comprende el paso adicional de curar la matriz.

40. Una forma de dosificación que comprende:

partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante,
15 un depresivo del SNC, un estimulante del SNC o un hipnótico sedante que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente a 1000 μm y se preparan extruyendo por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro
20 menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor a aproximadamente 1000 μm , y cortar el extrudado por fusión para formar las partículas; y
una matriz;

en donde las partículas extruidas por fusión están
25 presentes en una fase discontinua en la matriz.

41. Una forma de dosificación que se puede obtener a través del proceso tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 33 a la 39.

42. Un extrudado por fusión no alterado que comprende
5 un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante, en donde el extrudado tiene un diámetro menor aproximadamente a 1.0 mm.

43. Un extrudado por fusión que comprende un fármaco
10 seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante obtenido a través de extrusión por fusión de una composición que contiene el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0
15 mm, en donde el extrudado por fusión tiene un diámetro promedio menor aproximadamente a 1.0 mm.

44. Un extrudado por fusión alterado que comprende un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico
20 sedante que se puede obtener a través de extrusión por fusión en la composición que contiene el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm, y alterando el extrudado por fusión resultante, en donde el extrudado por fusión alterado tiene un diámetro
25 promedio menor aproximadamente a 1.0 mm.

45. Partículas extruidas por fusión, no alteradas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante, en donde las partículas tienen un diámetro y una longitud menor aproximadamente a 1 mm.

46. Partículas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante, en donde las partículas se pueden obtener mediante

10 i) extrusión por fusión de una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión que tiene un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm ; y

15 ii) cortar el extrudado por fusión sin alterarlo antes de cortarlo para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm .

47. Partículas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante, en donde las partículas se pueden obtener mediante

20 i) extruir por fusión una composición que comprende el fármaco a través de orificios de la cabeza del troquel de extrusión con un diámetro menor a 1.0 mm para formar un extrudado por fusión;

25

ii) alterar el extrudado por fusión para formar un extrudado por fusión alterado que tiene un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm ; y

5 iii) cortar el extrudado por fusión alterado para formar partículas que tienen un diámetro promedio menor aproximadamente a 1000 μm .

48. Las partículas tal como se describen en cualquiera de las reivindicaciones de la 45 a la 47, caracterizadas porque son esféricas o casi esféricas.

10 49. Las partículas tal como se describen en cualquiera de las reivindicaciones de la 45 a la 48, para utilizarse en medicina (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento o manejo del dolor).

15 50. Una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32, 40 y 41, para utilizarse en medicina (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento o manejo del dolor).

20 51. El uso de partículas extruidas por fusión que comprenden un fármaco (por ejemplo, un fármaco susceptible al abuso) y un material de matriz en la fabricación de una forma de dosificación tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32, 40 y 41, para el tratamiento del dolor.

25 52. Un método para tratar a un sujeto que necesita de liberación del dolor, en donde el método comprende administrar

al sujeto una forma de dosificación que comprende un fármaco (por ejemplo, un fármaco susceptible al abuso), tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32, 40 y 41.

RESUMEN

La presente invención proporciona una forma de dosificación, particularmente, una forma de dosificación resistente al abuso; que comprende partículas extruidas por fusión no alteradas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante; y una matriz; en donde las partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en la matriz.

10

15

20

25 WPC13416/ID.244410

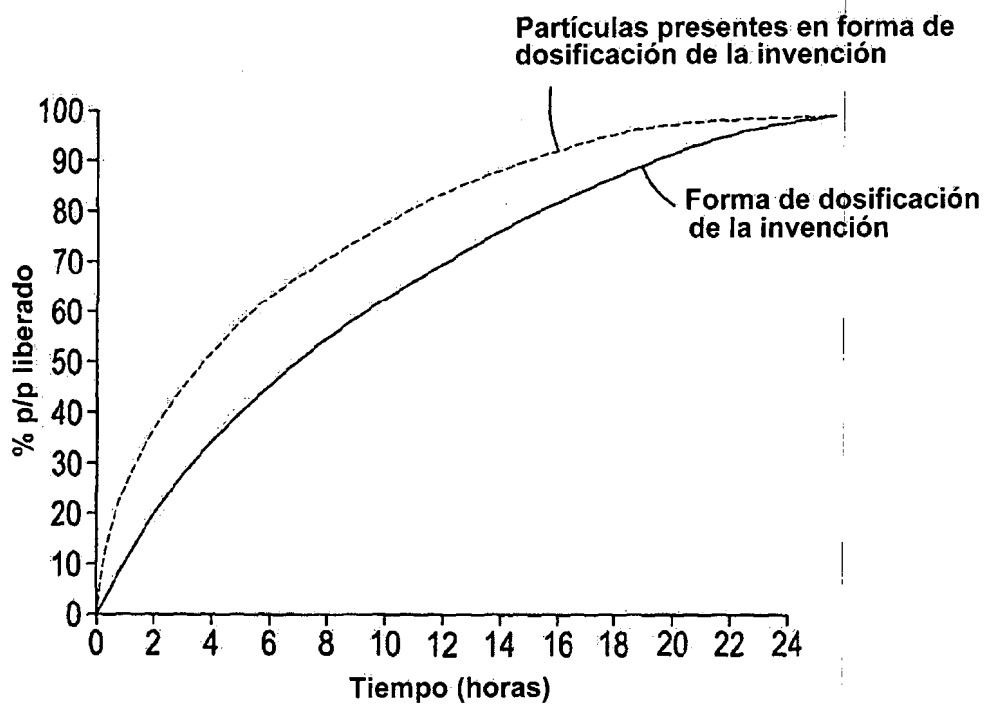


FIG. 1

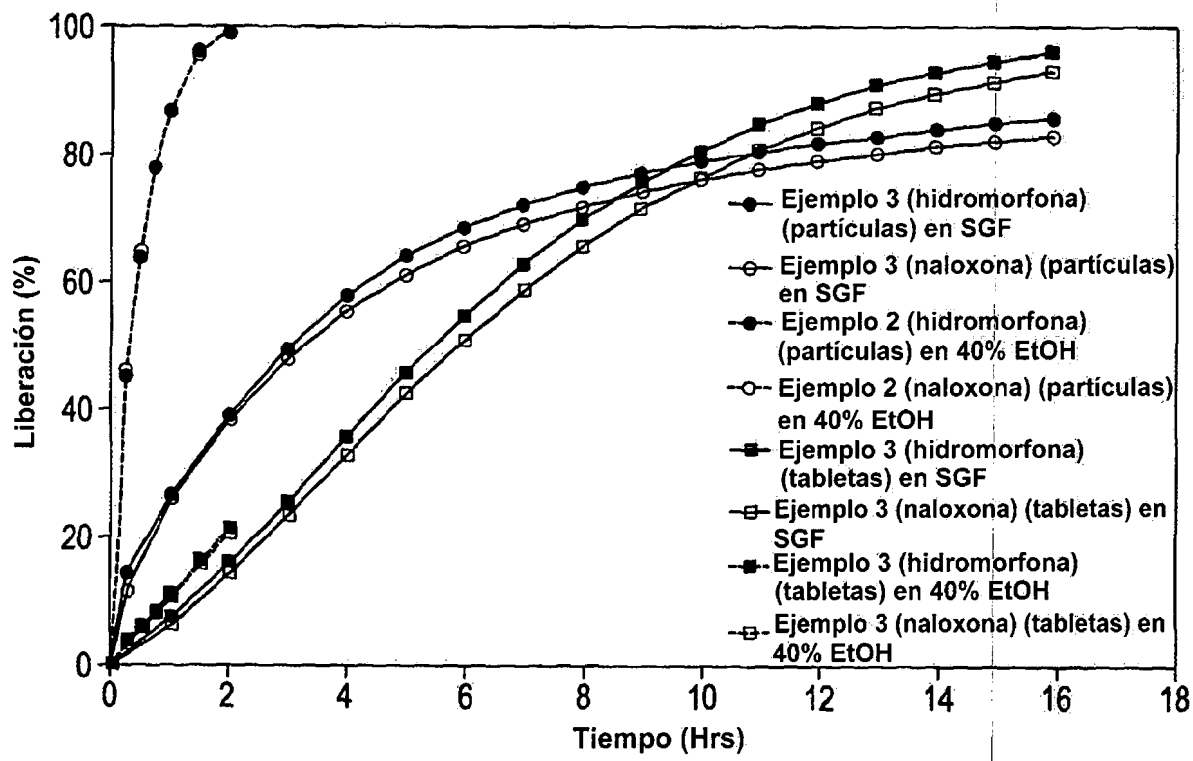


FIG. 2

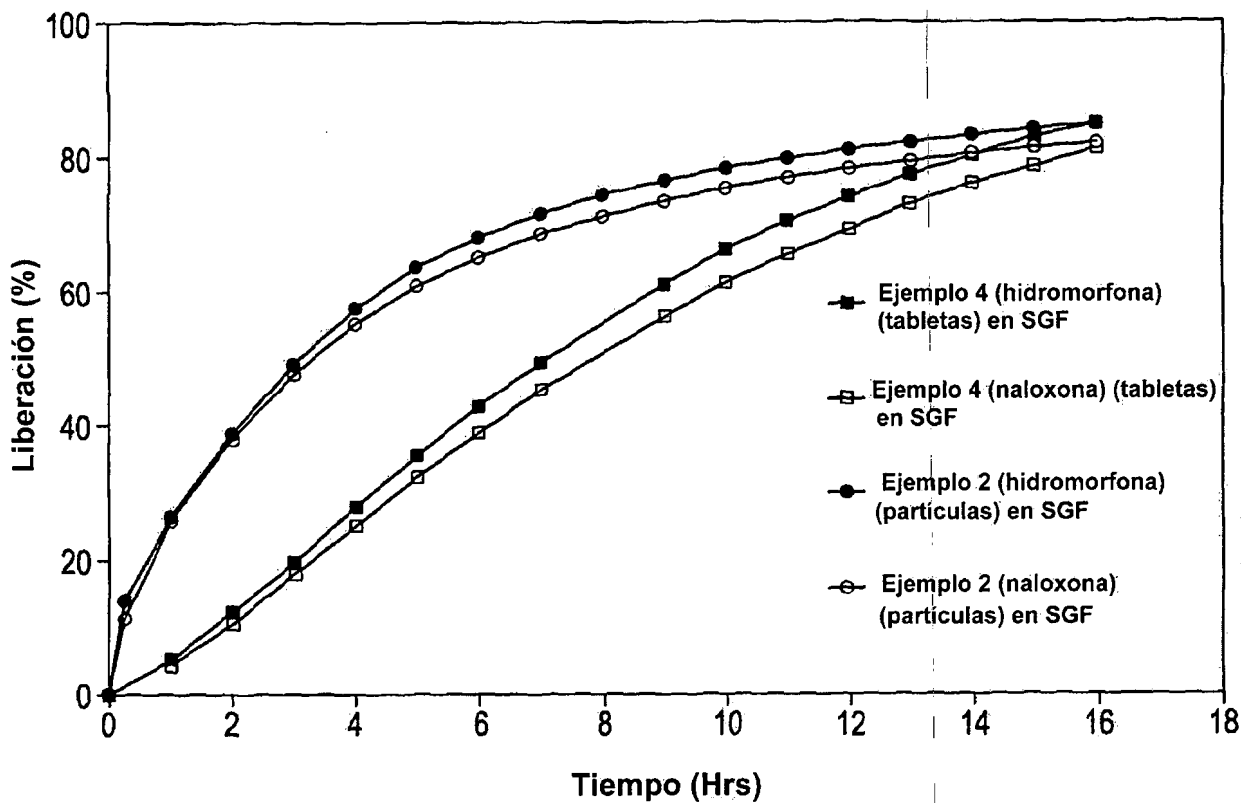


FIG. 3

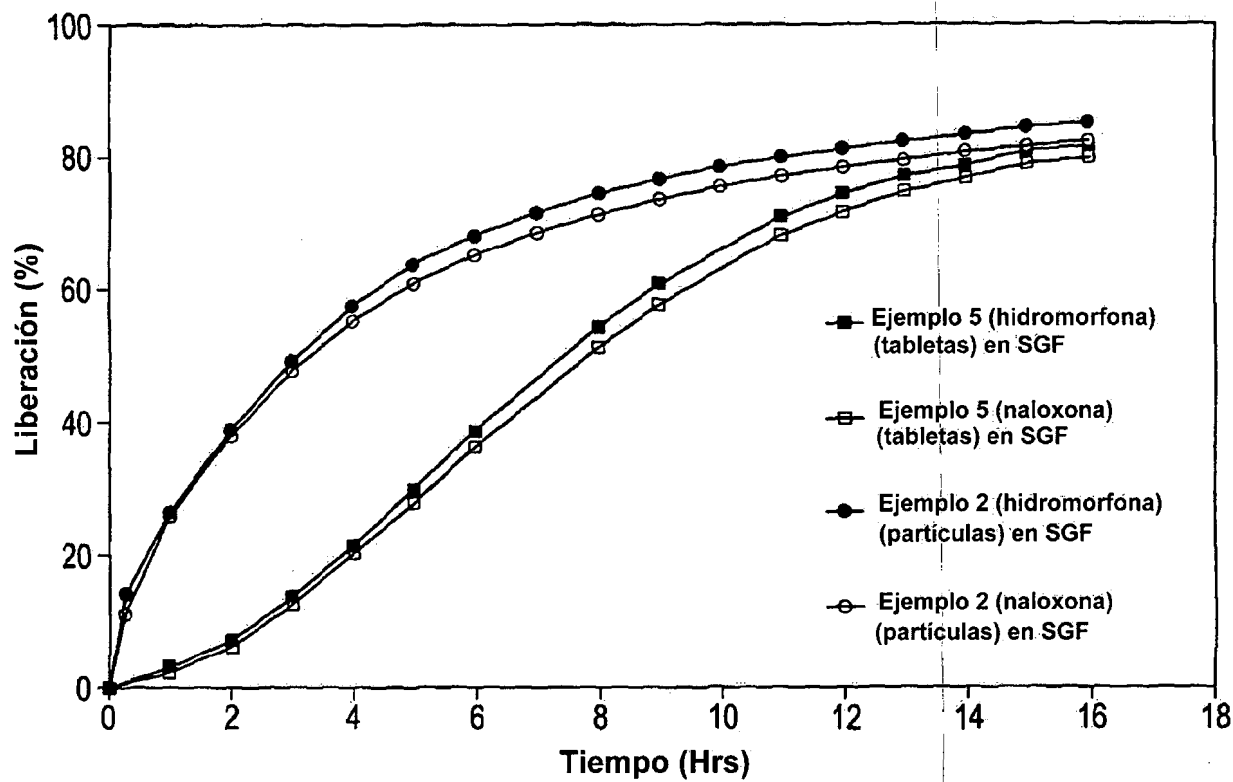


FIG. 4

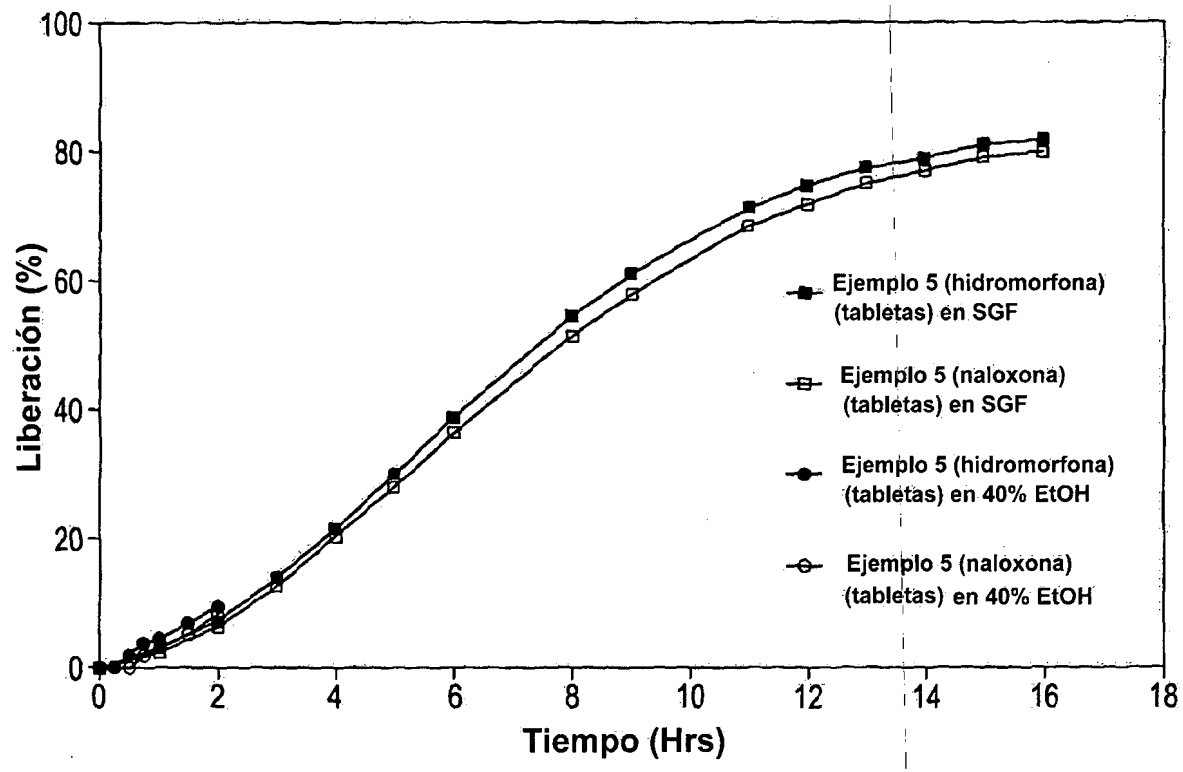


FIG. 5

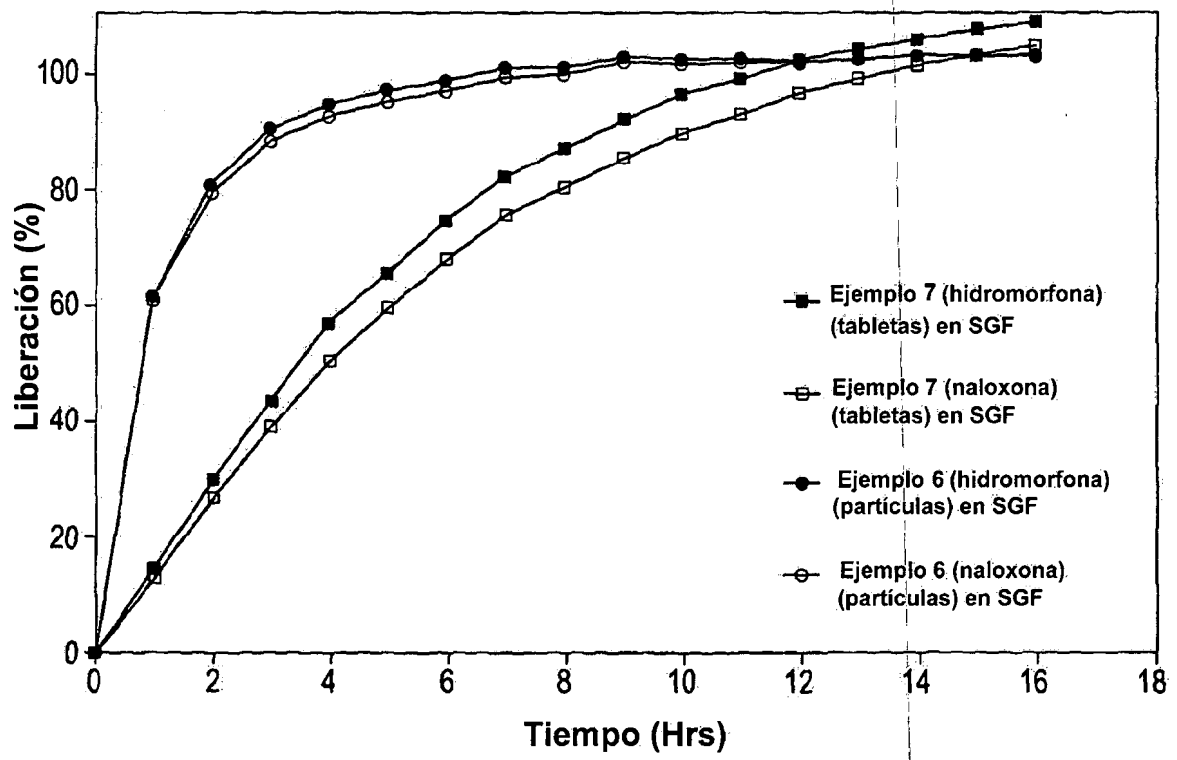


FIG. 6

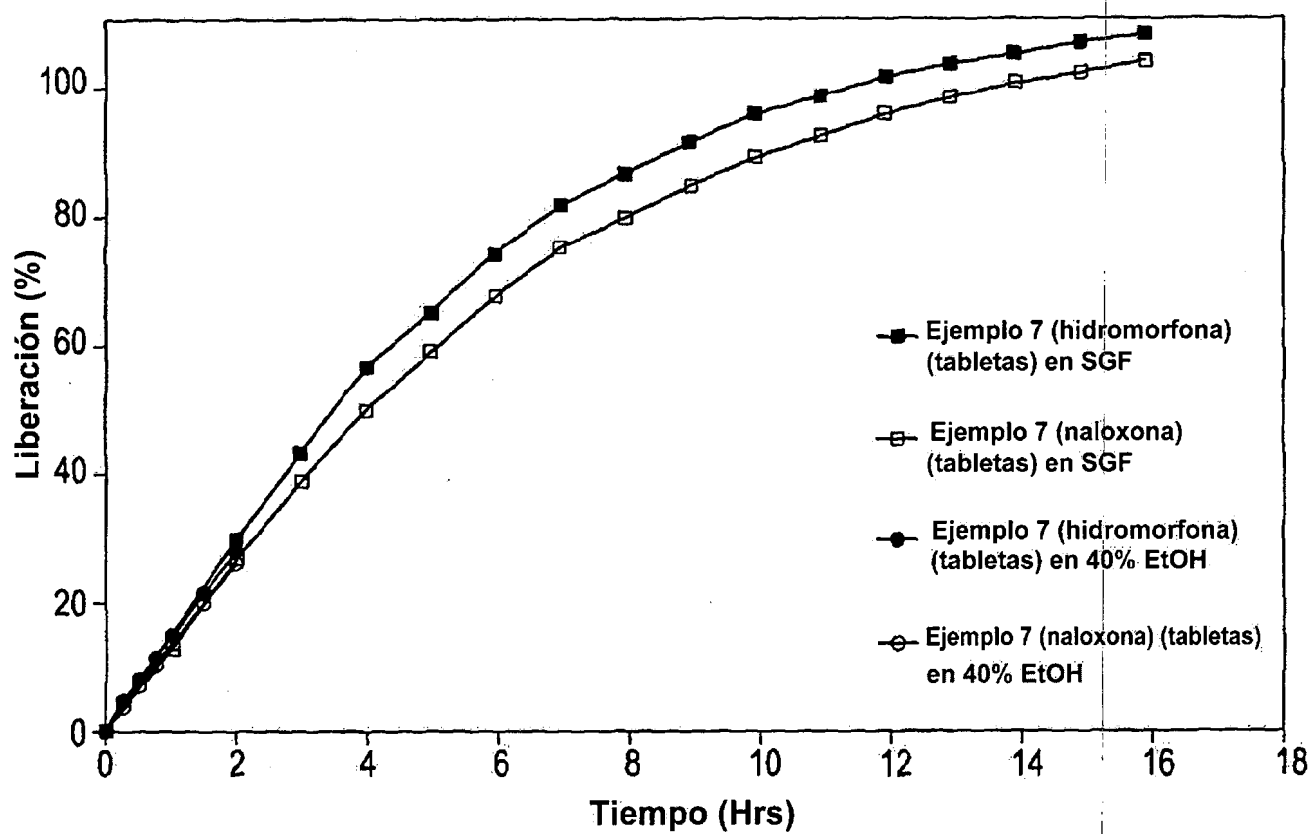
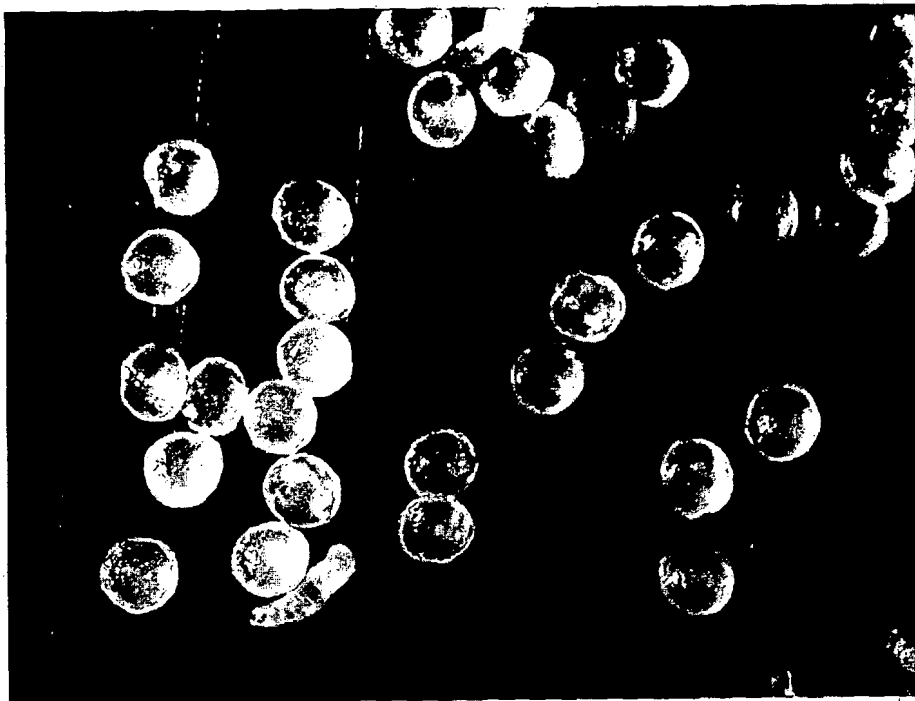
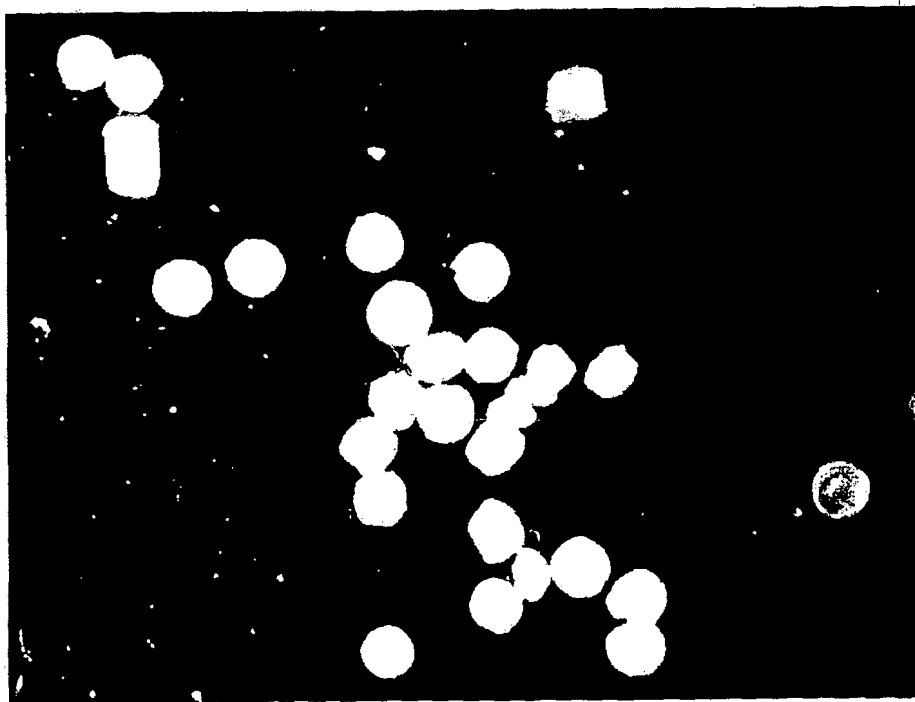
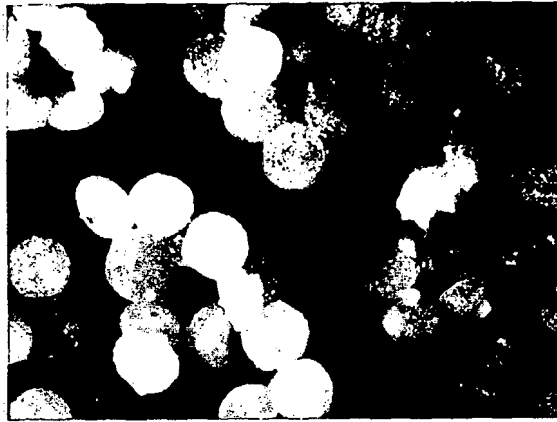
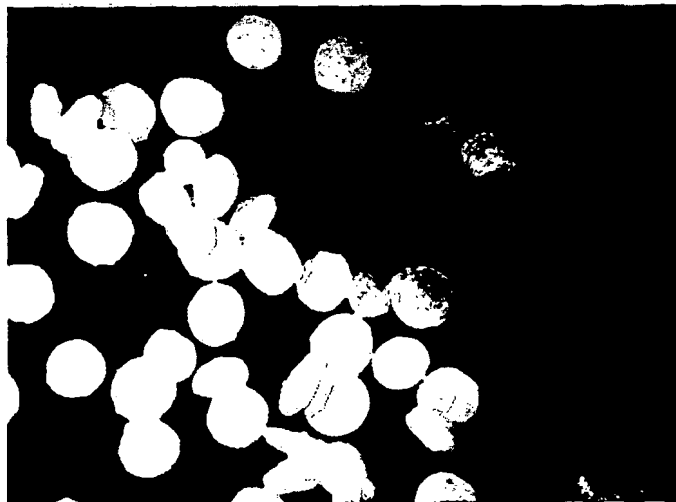


FIG. 7

**FIG. 8a****FIG. 8b**

**FIG. 9a****FIG. 9b****FIG. 10**

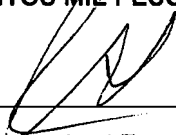
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0062709
		Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	
			Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
			500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-157107- -00000-0000
Fecha: 2013-07-03 16:45:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

COLO: 13416-841-010-5.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0063206

Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 16:38:49

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	43184	08/05/2013		425.000.00
RECIBO DE CA	999999999	53743	04/06/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	53777	04/06/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56063	11/06/2013	<i>JA</i>	530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59870	18/06/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59901	18/06/2013	<i>JA</i>	206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62639	26/06/2013	<i>JA</i>	20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62658	26/06/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62692	26/06/2013	<i>JA</i>	505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
42 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.260.000.00
			\$1.260.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N DOSCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: *[Signature]*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157107- -00000-0000

Fecha: 2013-07-03 16:45:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

COLO: 13416- 841-0105

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 26 de 2013 - 16:38:50

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/016	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) EURO-CELTIQUE S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1020895.7	(32) Fecha 2010/12/09	(33) País GB
		(72) Inventor(es) HASSAN MOHAMMAD	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/09		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/06/14
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/09		N° publicación: WO 2012/076907 A2
	No. de solicitud PCT/GB2011/052455		
(54) Título: FORMA DE DOSIFICACIÓN			

Resumen:

La presente invención proporciona una forma de dosificación, particularmente, una forma de dosificación resistente al abuso; que comprende partículas extruidas por fusión no alteradas que comprenden un fármaco seleccionado de un agonista opioide, un tranquilizante, un depresivo del CNS, un estimulante del CNS o un hipnótico sedante; y una matriz; en donde las partículas extruidas por fusión están presentes como una fase discontinua en la matriz.

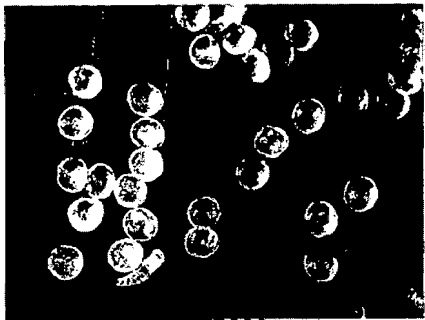


FIG. 8a



No. 13-157107-00000-0000

Fecha: 2013-07-03 16:45:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTII

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	