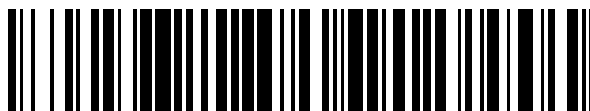


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 591**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 9/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10192641 .8**  
96 Fecha de presentación: **24.08.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2292229**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2011**

54 Título: **Formas farmacéuticas de dosificación oral resistentes a la manipulación indebida, que comprenden un analgésico opiode**

30 Prioridad:  
**25.08.2006 US 840244 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2012**

73 Titular/es:  
**Purdue Pharma LP  
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard  
Stamford, CT 06901, US**

72 Inventor/es:  
**Mannion, Richard Owen;  
Huang, Haiyong Hugh;  
McKenna, William Henry y  
O'Donnell, Edward, P.**

74 Agente/Representante:  
**Mir Plaja, Mireia**

ES 2 388 591 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas de dosificación oral resistentes a la manipulación indebida, que comprenden un analgésico opioide.

**Campo técnico de la invención**

- 5 [0001] La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo a una forma de dosificación resistente a manipulaciones indebidas que incluye un analgésico opioide, y a procesos de elaboración, usos y métodos de tratamiento de las mismas.

**Antecedentes de la invención**

- 10 [0002] En ocasiones los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra de manera parenteral en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas indebidamente para proporcionar el agonista opioide contenido en ellas para su uso ilícito. Las formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada en ocasiones son aplastadas, o sometidas a extracción con disolventes (por ejemplo, etanol) por toxicómanos con el fin de obtener el opioide contenido en ellas para su liberación inmediata tras administración oral o parenteral.

- 15 [0003] Las formas de dosificación de agonistas opioides de liberación controlada que pueden liberar una fracción del opioide tras exposición a etanol, pueden dar como resultado que un paciente reciba la dosis más rápidamente que lo que se pretende si el mismo desatiende las instrucciones de uso y utiliza simultáneamente alcohol con la forma de dosificación.

- 20 [0004] Sigue existiendo en la técnica una necesidad de formas farmacéuticas de dosificación oral que comprendan un agonista opioide sin propiedades de liberación del opioide que cambien de manera significativa cuando entran en contacto con alcohol y/o con resistencia al aplastamiento.

**Objetivos y resumen de la invención**

- 25 [0005] Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente a manipulaciones indebidas.

[0006] Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente al aplastamiento.

- 30 [0007] Un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende un agente activo, tal como un analgésico opioide, la cual es resistente a la extracción con alcohol y a la absorción rápida de la dosis cuando se usa simultáneamente o en contacto con alcohol.

- 35 [0008] En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende una formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.
- 40

- 45 [0009] En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.
- 50

**[0010]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0011]** De acuerdo con ciertas realizaciones del tipo mencionado, el agente activo es clorhidrato de oxycodona y la composición comprende más de aproximadamente un 5% (en peso) del clorhidrato de oxycodona.

10 **[0012]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un agente activo;

15 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000.

**[0013]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

20 (a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

25 (b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada, que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es por lo menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto.

30 **[0014]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

35 para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que dicho óxido de polietileno se funde al menos parcialmente.

40 **[0015]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

45 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando

se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a 0,5 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

5 **[0016]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

10 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro* que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

15 **[0017]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

20 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a 0,5 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

25 **[0018]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

30 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro* que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37°C, está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

35 **[0019]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

40 **[0020]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

45 (2) 10 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 85% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0021]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 15 mg ó 20 mg de clorhidrato de oxycodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0022]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

10 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 40 mg de clorhidrato de oxycodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 65% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0023]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

15 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

20 (2) 60 mg u 80 mg de clorhidrato de oxycodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 60% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0024]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

25 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 8 mg de clorhidrato de hidromorfona; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 94% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0025]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

30 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 12 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

35 en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 92% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0026]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

40 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 32 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 90% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0027]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

45

(1) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides;

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

5 (3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.

**[0028]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

10 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 800.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

15 **[0029]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

20 en la que la formulación matricial de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N.

**[0030]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

25 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación matricial de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm.

30 **[0031]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un método de tratamiento en el que se administra una forma de dosificación, de acuerdo con la invención, que comprende un analgésico opioide, para el tratamiento del dolor a un paciente que lo necesite.

**[0032]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de una forma de dosificación, de acuerdo con la invención, que comprende un analgésico opioide para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor.

35 **[0033]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, como material que forma la matriz en la elaboración de una forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada que comprende un agente seleccionado de entre opioides para comunicarse a la forma de dosificación sólida, oral, de liberación prolongada, resistencia a la extracción con alcohol.

40 **[0034]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, y

45 (2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada, que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos 5 minutos.

5 **[0035]** De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención la forma de dosificación farmacéutica sólida de liberación prolongada está destinada a usarse como un supositorio.

10 **[0036]** La expresión “liberación prolongada” se define a efectos de la presente invención para referirse a productos que se formulan para conseguir que el fármaco esté disponible durante un periodo prolongado después de la ingestión, permitiendo así una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con un fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata).

**[0037]** La expresión “liberación inmediata” se define a efectos de la presente invención para referirse a productos que se formulan para permitir que el fármaco se disuelva en el contenido gastrointestinal sin intención de retardar o prolongar la disolución o absorción del fármaco.

15 **[0038]** La expresión “forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada” se refiere a la forma de administración que comprende una dosis unitaria de agente activo en forma de liberación prolongada tal como una “formulación matricial de liberación prolongada” y opcionalmente, otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica, tales como un recubrimiento protector o una cápsula y similares, y opcionalmente, cualesquiera otras características o componentes adicionales que se usen en la forma de dosificación. A no ser que se indique de forma específica, la expresión “forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada” se refiere a dicha forma de dosificación en forma intacta, es decir, antes de cualquier manipulación indebida. La forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada puede ser, por ejemplo, un comprimido que comprende la formulación matricial de liberación prolongada o una cápsula que comprende la formulación matricial de liberación prolongada en forma de multiparticulados. La “forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada” puede comprender una fracción de agente activo en forma de liberación prolongada y otra fracción de agente activo en forma de liberación inmediata, por ejemplo, como una capa de liberación inmediata de agente activo que rodea a la forma de dosificación o un componente de liberación inmediata incluido dentro de la forma de dosificación.

20 **[0039]** La expresión “formulación matricial de liberación prolongada” se define a efectos de la presente invención como una forma sólida conformada de una composición que comprende al menos un agente activo y al menos una característica de liberación prolongada tal como un material matricial de liberación prolongada tal como, por ejemplo, óxido de polietileno de alto peso molecular. La composición puede comprender opcionalmente más de estos dos componentes a saber, otros agentes activos y retardantes adicionales y/u otros materiales, incluyendo, entre otros, óxidos de polietileno de bajo peso molecular y otros adyuvantes y aditivos convencionales en la técnica.

30 **[0040]** El término “bioequivalente/bioequivalencia” se define a efectos de la presente invención para referirse a una forma de dosificación que proporciona valores de media geométrica de  $C_{máx}$ ,  $AUC_t$  y  $AUC_{inf}$  para un agente activo, en los que los intervalos de confianza del 90% estimados para la relación (prueba/referencia) se sitúan en el intervalo desde el 80,00% hasta el 125,00%. Preferentemente, los valores de media  $C_{máx}$ ,  $AUC_t$  y  $AUC_{inf}$  se sitúan en el intervalo de entre el 80,00% y el 125,00%, según se determina en los estados tanto de alimentación como de ayuno.

40 **[0041]** La expresión “óxido de polietileno” se define a efectos de la presente invención de manera que presenta un peso molecular de al menos 25.000, medido de modo convencional en la técnica, y preferentemente de manera que presenta un peso molecular de al menos 100.000. A las composiciones con peso molecular inferior se les hace referencia habitualmente como polietilenglicoles.

45 **[0042]** La expresión “óxido de polietileno de alto peso molecular” se define a efectos de la presente invención de manera que presenta un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000. A efectos de esta invención el peso molecular aproximado está basado en mediciones reológicas. Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 1, a 10 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 400 hasta 800 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando una solución acuosa al 2% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 3, a 10 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 2000 hasta 4000 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 1650 hasta 5500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 5500 hasta 7500 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield

Modelo RVF, husillo n.º 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 7500 hasta 10.000 mPa s (cP). Se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando una solución acuosa al 1% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 10.000 hasta 15.000 mPa s (cP). En relación con los óxidos de polietileno de menor peso molecular; se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVT, husillo n.º 1, a 50 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 30 hasta 50 mPa s (cP), y se considera que el óxido de polietileno tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando una solución acuosa al 5% (en peso) de dicho óxido de polietileno usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, husillo n.º 2, a 2 rpm, a 25° C presenta un intervalo de viscosidad desde 8800 hasta 17.600 mPa s (cP).

**[0043]** La expresión “óxido de polietileno de bajo peso molecular” se define a efectos de la presente invención de manera que presenta, basándose en las mediciones reológicas descritas más arriba, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.

**[0044]** La expresión “compresión directa” se define a efectos de la presente invención en referencia a un proceso de elaboración de comprimidos en el que el comprimido o cualquier otra forma de dosificación obtenida por compresión se elabora mediante un proceso que comprende las etapas de mezclar en seco los compuestos y comprimir la mezcla seca para formar la forma de dosificación, por ejemplo, usando un proceso de mezcla por difusión y/o mezcla por convección (por ejemplo, *Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum*).

**[0045]** La expresión “lecho de comprimidos de flujo libre” se define a efectos de la presente invención en referencia a un lote de comprimidos que se mantienen en movimiento uno con respecto al otro, como por ejemplo en un bombo de recubrimiento fijado a una velocidad de rotación apropiada o en un lecho fluidizado de comprimidos. Preferentemente, el lecho de comprimidos de flujo libre reduce o evita que los comprimidos se peguen entre sí.

**[0046]** El término “aplanado” y los términos relacionados según se usan en el contexto del aplanado de comprimidos u otras formas de dosificación de acuerdo con la presente invención significa que un comprimido se somete a una fuerza aplicada desde una dirección sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el grosor de, por ejemplo, un comprimido. La fuerza puede aplicarse con una prensa de banco de estilo carver (a no ser que expresamente se indique lo contrario) al nivel necesario para alcanzar el aplanamiento/grosor reducido pretendido. De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, el aplanado no da como resultado la rotura del comprimido en pedazos, aunque pueden producirse marcas y fracturas en los bordes. El aplanamiento se describe en términos del grosor del comprimido aplanado comparado con el grosor del comprimido no aplanado expresado en % de grosor, basándose en el grosor del comprimido no aplanado. Aparte de comprimidos, el aplanado puede aplicarse a cualquier configuración de una forma de dosificación, en la que la fuerza se aplica desde una dirección sustancialmente en línea con el diámetro más pequeño (es decir, el grosor) de la configuración cuando la configuración es distinta a la esférica, y desde cualquier dirección cuando la configuración es esférica. El aplanamiento se describe entonces en términos de grosor/diámetro más pequeño de la configuración aplanada comparado con el grosor/diámetro más pequeño de la configuración no aplanada expresado en % de grosor, basándose en el grosor/diámetro más pequeño de la configuración no aplanada, cuando la configuración inicial no es esférica, o el % de grosor, basándose en el diámetro no aplanado cuando la configuración inicial es esférica. El grosor se mide usando un medidor de grosor (por ejemplo, un medidor digital de grosor o un calibrador digital). En las Figuras 4 a 6, se muestran comprimidos que se aplanaron usando una prensa de banco de carver. La configuración inicial de los comprimidos se muestra en las Figuras 1 a 3 en el lado izquierdo de la fotografía.

**[0047]** En ciertas realizaciones de la invención, aparte de usar una prensa de banco, se puede usar un martillo para aplanar comprimidos/formas de dosificación. En dicho proceso de aplanado, los golpes de martillo se aplican manualmente desde una dirección sustancialmente en línea con el grosor de por ejemplo, el comprimido. El aplanamiento se describe entonces también en términos del grosor/diámetro más pequeño de la configuración aplanada comparado con la configuración no aplanada expresado en % de grosor, basándose en el grosor/diámetro más pequeño de la configuración no aplanada cuando la configuración inicial no es esférica, o el % de grosor, basándose en el diámetro no aplanado cuando la configuración inicial es esférica. El grosor se mide usando un medidor de grosor (por ejemplo, un medidor de grosor digital o calibrador digital).

**[0048]** Por contraposición, cuando se efectúa la prueba de resistencia a la rotura o dureza del comprimido, según se describe en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, Capítulo 89 “Oral Solid Dosage Forms”, páginas 1633 a 1665, que se incorpora a la presente a título de referencia, usando el Aparato Schleuniger, el comprimido/forma de dosificación se coloca entre un par de placas planas dispuestas en paralelo y se presiona mediante las placas planas, de manera que la fuerza es aplicada sustancialmente perpendicular al grosor y sustancialmente en línea con el diámetro del comprimido, reduciendo así el diámetro en esa dirección. Este diámetro reducido se describe en términos de % de diámetro, basándose en el diámetro del comprimido antes de realizar la prueba de resistencia a la rotura. La resistencia a la rotura o dureza del comprimido se define como la fuerza en la cual el comprimido/forma de dosificación sometido a prueba se rompe. Se considera que los comprimidos/formas de dosificación que no se rompen, pero se deforman debido a la fuerza aplicada, son resistentes a la rotura a esa fuerza particular.



5 [0049] Otra prueba para cuantificar la resistencia de comprimidos/formas de dosificación es la prueba de indentación usando un Analizador de Textura, tal como el Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). En este método, los comprimidos/formas de dosificación se colocan encima de un soporte inoxidable con una superficie levemente cóncava y, posteriormente, en los mismos penetra la sonda descendente del Analizador de Textura, tal como una sonda de bola de acero inoxidable de 1/8 pulgadas de diámetro TA-8A. Antes de comenzar la medición, los comprimidos se alinean directamente por debajo de la sonda, de tal modo que la sonda descendente penetre en el comprimido de manera pivotante, es decir, en el centro del comprimido y de tal modo que la fuerza de la sonda descendente se aplique sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el grosor del comprimido. En primer lugar, la sonda del Analizador de Textura empieza a moverse hacia la muestra de comprimido a la velocidad previa a la prueba. Cuando la sonda entra en contacto con la superficie del comprimido y se alcanza la fuerza de activación fijada, la sonda continúa su movimiento con la velocidad de prueba y penetra en el comprimido. Para cada profundidad de penetración de la sonda, a la que en lo sucesivo se hará referencia como “distancia”, se mide la fuerza correspondiente y se recopilan los datos. Cuando la sonda ha alcanzado la profundidad de penetración máxima deseada, cambia de dirección y retrocede a la velocidad posterior a la prueba, mientras se recopilan datos adicionales. La fuerza de fractura se define como la fuerza del primer máximo local que se alcanza en el diagrama de fuerza/distancia correspondiente y se calcula usando por ejemplo, el software de Analizador de Textura “Texture Expert Exceed, Version 2.64 English”. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que llegado este momento, el comprimido/forma de dosificación sufre algún daño estructural en forma de fractura. Sin embargo, los comprimidos/formas de dosificación fracturados de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención permanecen cohesionados, según lo evidencia la resistencia continuada a la sonda descendente. A la distancia correspondiente en el primer máximo local se le hace referencia de aquí en adelante como distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura”.

25 [0050] A efectos de ciertas realizaciones de la presente invención, la expresión “resistencia a la rotura” se refiere a la dureza de los comprimidos/formas de dosificación que se mide preferentemente usando el aparato Schleuniger, mientras que la expresión “fuerza de fractura” refleja la resistencia de los comprimidos/formas de dosificación que se mide preferentemente en la prueba de indentación usando un Analizador de Textura.

30 [0051] Un parámetro adicional de las formulaciones matriciales de liberación prolongada que puede obtenerse a partir de la prueba de indentación según se ha descrito anteriormente, es el trabajo al que se ve sometida la formulación matricial de liberación prolongada en una prueba de indentación según se ha descrito anteriormente. El valor del trabajo se corresponde con la integral de la fuerza con respecto a la distancia.

35 [0052] La expresión “resistente al aplastamiento” se define a efectos de ciertas realizaciones de la presente invención como referida a formas de dosificación que al menos pueden ser aplanadas con una prensa de banco, según se ha descrito anteriormente, sin romperse, a no más de aproximadamente el 60% del grosor, preferentemente, no más de aproximadamente el 50% del grosor, con mayor preferencia, no más de aproximadamente el 40% del grosor, incluso con mayor preferencia, no más de aproximadamente el 30% del grosor y con la mayor preferencia no más de aproximadamente el 20% del grosor, el 10% del grosor ó el 5% del grosor.

40 [0053] A efectos de ciertas realizaciones de la presente invención, las formas de dosificación se consideran como “resistentes a extracción con alcohol” cuando la forma de dosificación respectiva proporciona una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas, preferentemente a 0,5 y 0,75 horas, con mayor preferencia a 0,5, 0,75 y 1 hora, incluso con mayor preferencia a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas y con la mayor preferencia a 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales o preferentemente no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo, con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en una Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol.

45 [0054] La expresión “resistente a manipulaciones indebidas” a efectos de la presente invención se refiere a formas de dosificación que al menos proporcionan resistencia al aplastamiento o resistencia a la extracción con alcohol, preferentemente ambas, según se ha definido anteriormente y puede tener características adicionales de resistencia a manipulaciones indebidas.

50 [0055] A efectos de la presente invención, la expresión “agente activo” se define como una sustancia farmacéuticamente activa que incluye, entre otros, analgésicos opioides.

55 [0056] A efectos de la presente invención, la expresión “analgésico opioide” incluye compuestos individuales y composiciones de compuestos seleccionados del grupo de opioides y que proporcionan un efecto analgésico tales como un agonista opioide individual o una combinación de agonistas opioides, un agonista-antagonista opioide mezclado individual o una combinación de agonistas-antagonistas opioides mezclados, o un agonista opioide parcial individual o una combinación de agonistas opioides parciales y combinaciones de agonistas opioides, agonistas-antagonistas opioides mezclados y agonistas opioides parciales con uno o más antagonistas opioides, estereoisómeros, éter o éster, sales, hidratos y solvatos de los mismos, composiciones de cualquiera de los anteriores, y similares.

**[0057]** La presente invención dada a conocer en el presente documento está específicamente destinada a abarcar el uso del analgésico opioide en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0058]** Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

**[0059]** Los opioides usados según la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diaestereómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también el uso de todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende incluir isómeros geométricos tanto E como Z. La presente invención pretende abarcar también todos los tautómeros.

**[0060]** Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieran únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

**[0061]** La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

**[0062]** El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

**[0063]** El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

**[0064]** El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

**[0065]** Agonistas opioides útiles en la presente invención incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

**[0066]** Antagonistas opioides útiles en combinación con agonistas opioides según se ha descrito anteriormente son por ejemplo, naloxona, naltrexona y nalmefeno, o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

**[0067]** En ciertas realizaciones por ejemplo, se usa una combinación de HCl de oxycodona y HCl de naloxona en una relación de 2:1.

**[0068]** En ciertas realizaciones, el analgésico opioide se selecciona de codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona, o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

**[0069]** En ciertas realizaciones, el analgésico opioide es oxycodona, hidromorfona u oximorfona o una sal de las mismas tal como por ejemplo, el clorhidrato. La forma de dosificación comprende desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oxycodona, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de hidromorfona o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oximorfona. Si se usan otras sales, derivados o formas, pueden usarse cantidades equimolares de cualquier otra sal o derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo, entre otros, hidratos y solvatos o la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona, o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo entre otros hidratos y solvatos, o de la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó

160 mg de clorhidrato de oximorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo, entre otros, hidratos y solvatos, o de la base libre. La forma de dosificación comprende por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona o cantidades equimolares de cualquier otra sal, derivado o forma farmacéuticamente aceptable incluyendo, entre otros, hidratos y solvatos, o de la base libre.

**[0070]** Los documentos WO 2005/097801 A1, US 7.129.248 B2 y US 2006/0173029 A1, que en su totalidad se incorporan a la presente a título de referencia, describen un proceso para preparar clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferentemente, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, o menor que aproximadamente 5 ppm, con mayor preferencia menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,5 ppm o menor que aproximadamente 0,25 ppm.

**[0071]** El término “ppm” según se usa en el presente documento significa “partes por millón”. En relación con la 14-hidroxicodeinona, “ppm” significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra en particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, preferentemente, mediante análisis por HPLC usando detección UV.

**[0072]** En ciertas realizaciones de la presente invención, en las que el agente activo es clorhidrato de oxicodona, se usa clorhidrato de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferentemente, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm o menor que aproximadamente 5 ppm, con mayor preferencia menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,5 ppm o menor que aproximadamente 0,25 ppm.

**[0073]** En ciertas realizaciones adicionales, pueden usarse otros agentes terapéuticamente activos de acuerdo con la presente invención, ya sea en combinación con opioides o en lugar de opioides. Entre los ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos se incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, inhibidores de la Cox-2) y acetaminofén, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiépilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipertensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, sicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos (por ejemplo, pseudofedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0074]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de inhibidores de Cox-2 como agentes activos, en combinación con analgésicos opioides o en lugar de analgésicos opioides, por ejemplo el uso de inhibidores de Cox-2 tales como meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido), según se da a conocer en el documento U.S. n.º de Serie 10/056.347 y 11/825.938, los cuales se incorporan a la presente a título de referencia, nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), según se da a conocer en el documento U.S. n.º de Serie 10/056.348, incorporado a la presente a título de referencia, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida), según se da a conocer en el documento U.S. n.º de Serie 11/698.394, el cual se incorpora a la presente a título de referencia, nimesulida (N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida), según se da a conocer en el documento U.S. n.º de Serie 10/057.630, incorporado a la presente a título de referencia, y N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il] metansulfonamida (T-614), según se da a conocer en el documento U.S. n.º de Serie 10/057.632, incorporado a la presente a título de referencia.

**[0075]** La presente invención se refiere además a las formas de dosificación que utilizan agentes activos tales como por ejemplo, benzodiazepinas, barbitúricos o anfetaminas. Los mismos pueden estar combinados con los antagonistas respectivos.

**[0076]** El término “benzodiazepinas” se refiere a benzodiazepinas y fármacos que son derivados de la benzodiazepina que son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, entre otras, alprazolam, bromazepam, clordiazepoxida, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, quetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de la benzodiazepina que pueden usarse en la presente invención incluyen, entre otros, flumazenil así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

**[0077]** El término barbitúricos se refiere a fármacos sedantes-hipnóticos derivados de ácido barbitúrico (2, 4, 6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, entre otros, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como sales, hidratos y solvatos

farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que pueden usarse en la presente invención incluyen, entre otros, anfetaminas así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

**[0078]** Los estimulantes se refieren a fármacos que estimulan el sistema nervioso central. Los estimulantes incluyen, entre otros, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de dextroanfetamina y resina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, entre otros, benzodiacepinas, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables según se describe en el presente documento.

## 10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0079]** La Fig. 1 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de los comprimidos del Ejemplo 7.1 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando el aparato Schleuniger Modelo 6D.

**[0080]** La Fig. 2 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de comprimidos del Ejemplo 7.2 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando el aparato Schleuniger Modelo 6D.

**[0081]** La Fig. 3 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de comprimidos del Ejemplo 7.3 antes (lado izquierdo) y después (lado derecho) de la prueba de resistencia a la rotura usando el aparato Schleuniger Modelo 6D.

**[0082]** La Fig. 4 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.1 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

**[0083]** La Fig. 5 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.2 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

**[0084]** La Fig. 6 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.3 después del aplanado con una prensa de banco manual Carver (modelo de unidad hidráulica n.º 3912).

**[0085]** La Fig. 7 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.1 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

**[0086]** La Fig. 8 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.2 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

**[0087]** La Fig. 9 es una fotografía que representa una vista superior (la vista está en línea con el grosor del comprimido) de un comprimido del Ejemplo 7.3 después de 10 golpes de martillo efectuados manualmente.

**[0088]** La Fig. 10 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.1.

**[0089]** La Fig. 11 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.2.

**[0090]** La Fig. 12 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.3.

**[0091]** La Fig. 13 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.4.

**[0092]** La Fig. 14 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 13.5.

**[0093]** La Fig. 15 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.1.

**[0094]** La Fig. 16 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.2.

**[0095]** La Fig. 17 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.3.

**[0096]** La Fig. 18 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.4.

**[0097]** La Fig. 19 es un diagrama que representa el perfil de temperatura del proceso de curado del Ejemplo 14.5.

**[0098]** La Fig. 20 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.1 (curado durante 30 minutos, no recubierto).

- [0099] La Fig. 21 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.2 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- [0100] La Fig. 22 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.3 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- 5 [0101] La Fig. 23 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.4 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- [0102] La Fig. 24 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 13.5 (curado durante 30 minutos, no recubierto).
- 10 [0103] La Fig. 25 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 17.1 (curado durante 15 minutos a 72°C, recubierto).
- [0104] La Fig. 26 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 18.2 (curado durante 15 minutos a 72°C, recubierto).
- [0105] La Fig. 27 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.1 (curado durante 1 hora, recubierto).
- 15 [0106] La Fig. 28 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.2 (curado durante 1 hora, recubierto).
- [0107] La Fig. 29 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.3 (curado durante 1 hora, recubierto).
- 20 [0108] La Fig. 30 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.4 (curado durante 1 hora, recubierto).
- [0109] La Fig. 31 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 14.5 (curado durante 1 hora, recubierto).
- [0110] La Fig. 32 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, recubierto).
- 25 [0111] La Fig. 33 es un diagrama de la prueba de indentación del Ejemplo 20 realizada con un comprimido del Ejemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, recubierto).
- [0112] La Fig. 34 es un diagrama de las pruebas de indentación del Ejemplo 21 realizadas con un comprimido del Ejemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, recubierto) y con un comprimido comercial de Oxycontin™ de 60 mg.
- 30 [0113] La Fig. 35 es un diagrama de las pruebas de indentación del Ejemplo 21 realizadas con un comprimido del Ejemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, recubierto) y con un comprimido comercial de Oxycontin™ de 80 mg.
- [0114] La Fig. 36 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala lineal [Población: Análisis completo (**Estado de Alimentación**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.
- [0115] La Fig. 37 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala logarítmico-lineal [población: Análisis completo (**Estado de Alimentación**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.
- 35 [0116] La Fig. 38 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala lineal [población: Análisis completo (**Estado de Ayuno**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.
- [0117] La Fig. 39 muestra el perfil de la concentración plasmática media de oxicodona con respecto al tiempo en escala logarítmico-lineal [población: Análisis completo (**Estado de Ayuno**)] de acuerdo con el Ejemplo 26.
- 40 [0118] La Figura 40 muestra imágenes representativas de comprimidos de OxyContin™ de 10mg aplastados y comprimidos aplastados del Ejemplo 7.2, de acuerdo con el Ejemplo 27.
- [0119] La Figura 41 muestra imágenes representativas de comprimidos del Ejemplo 7.2 y de OxyContin™ de 10mg molidos antes y después de 45 minutos de disolución, de acuerdo con el Ejemplo 27.
- [0120] La Figura 42 muestra perfiles de disolución de comprimidos del Ejemplo 7.2 molidos y comprimidos de OxyContin™ de 10 mg aplastados, de acuerdo con el Ejemplo 27.
- 45 [0121] La Figura 43 muestra gráficos de distribución del tamaño de las partículas de comprimidos molidos (Comprimidos de OxyContin™ de 10 mg, del Ejemplo 7.2 y del Ejemplo 14.5), de acuerdo con el Ejemplo 27.

**Descripción detallada**

**[0122]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

10 (c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto. Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

**[0123]** En cierta realización, la presente invención trata sobre un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

15

(a) combinar al menos

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo,

20 para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

(c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos 5 minutos. Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

25

**[0124]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

30 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

35 (c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que dicho óxido de polietileno se funde al menos parcialmente.

Preferentemente, el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.

**[0125]** En ciertas realizaciones, a la composición se le da forma en la etapa b) para formar una formulación matricial de liberación prolongada en forma de comprimido. Para dar forma a la formulación matricial de liberación prolongada en forma de comprimido, se puede usar un proceso de compresión directa. La compresión directa es un proceso sencillo y eficaz para dar forma a comprimidos evitando etapas de procesos como la granulación por vía húmeda. Sin embargo, se puede usar cualquier otro proceso conocido en la técnica para elaborar comprimidos, tal como la granulación por vía húmeda y la posterior compresión de los gránulos para formar comprimidos.

40

**[0126]** En una realización, el curado de la formulación matricial de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que el óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación matricial de liberación prolongada, se funde al menos parcialmente. Por ejemplo, se funde al menos aproximadamente el 20% o al

45

menos aproximadamente el 30% del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación matricial de liberación prolongada. Preferentemente, se funde al menos aproximadamente el 40% o al menos aproximadamente el 50%, con mayor preferencia, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 75% o al menos aproximadamente el 90% del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación matricial de liberación prolongada. En una realización preferida, se funde aproximadamente el 100% del óxido de polietileno de alto peso molecular.

**[0127]** En otras realizaciones, el curado de la formulación matricial de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura elevada durante un cierto periodo de tiempo. En dichas realizaciones, la temperatura empleada en la etapa c) es decir, la temperatura de curado, es al menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que el curado a una temperatura que es al menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular provoca que las partículas del óxido de polietileno al menos se adhieran unas a otras o que incluso se fusionen. De acuerdo con algunas realizaciones, la temperatura de curado es al menos aproximadamente 60 °C o al menos aproximadamente 62 °C o varía desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 80 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 65 °C hasta aproximadamente 80 °C. La temperatura de curado varía preferentemente desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 90 °C o desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 68 °C hasta aproximadamente 80 °C, con mayor preferencia desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 80 °C, con la mayor preferencia desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 90 °C, o desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 85 °C, o desde aproximadamente 72 °C hasta aproximadamente 80 °C. La temperatura de curado puede ser al menos aproximadamente 60 °C o al menos aproximadamente 62 °C, pero menor que aproximadamente 90 °C o menor que aproximadamente 80 °C. Preferentemente, está en el intervalo de entre aproximadamente 62 °C y aproximadamente 72 °C, en particular entre aproximadamente 68 °C y aproximadamente 72 °C. Preferentemente, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o al menos aproximadamente 62 °C, o al menos aproximadamente 68 °C. Con mayor preferencia, la temperatura de curado está dentro del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o es al menos aproximadamente 70 °C. Con mayor preferencia aún, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite superior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular o al menos aproximadamente 72 °C. En una realización alternativa, la temperatura de curado es más alta que el límite superior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo, la temperatura de curado es al menos aproximadamente 75 °C o al menos aproximadamente 80 °C.

**[0128]** En aquellas realizaciones en las que el curado de la formulación matricial de liberación prolongada en la etapa c) comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura elevada durante un cierto periodo de tiempo, a este periodo de tiempo en lo sucesivo se le hace referencia como tiempo de curado. Para la medición del tiempo de curado, se define un punto de inicio y un punto final de la etapa de curado. A efectos de la presente invención, el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado.

**[0129]** En ciertas realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta entre el punto de inicio y el punto final del curado. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, por ejemplo, mediante la finalización o reducción del calentamiento y/o mediante el comienzo de una etapa posterior de enfriamiento, y la temperatura posteriormente cae por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C. Cuando se alcanza la temperatura de curado y por lo tanto se inicia la etapa de curado, pueden producirse desviaciones con respecto a la temperatura de curado en el transcurso de la etapa de curado. Dichas desviaciones se toleran mientras no superen un valor de aproximadamente  $\pm 10^\circ \text{C}$ , preferentemente de forma aproximada  $\pm 6^\circ \text{C}$  y con mayor preferencia aproximadamente  $\pm 3^\circ \text{C}$ . Por ejemplo, si se va a mantener una temperatura de curado de al menos aproximadamente 75° C, la temperatura medida puede aumentar temporalmente a un valor de aproximadamente 85° C, de forma preferente aproximadamente 81° C y con mayor preferencia aproximadamente 78° C, y la temperatura medida también puede caer temporalmente a un valor de aproximadamente 65° C, de forma preferente aproximadamente 69° C y con mayor preferencia aproximadamente 72° C. En casos de una mayor disminución de la temperatura y/o en el caso de que la temperatura caiga por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62° C, la etapa de curado se interrumpe, es decir se alcanza un punto final. Se puede reiniciar el curado nuevamente al alcanzar la temperatura de curado.

- 5 **[0130]** En otras realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma parabólica o triangular entre el punto de inicio y el punto final del curado. Lo anterior significa que después del punto de inicio, es decir, el instante de tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado, la temperatura aumenta más para alcanzar un máximo y a continuación disminuye. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura cae por debajo de la temperatura de curado.
- [0131]** En este contexto, debe señalarse que dependiendo del aparato usado para el curado, al que se denominará en lo sucesivo dispositivo de curado, se pueden medir diferentes tipos de temperatura dentro del dispositivo de curado para caracterizar la temperatura de curado.
- 10 **[0132]** En ciertas realizaciones, la etapa de curado puede tener lugar en un horno. En dichas realizaciones, se mide la temperatura dentro del horno. Basándose en lo anterior, cuando la etapa de curado tiene lugar en un horno, la temperatura de curado se define como la temperatura interior objetivo del horno y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura interior del horno alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura dentro del horno cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura dentro del horno cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza cuando la temperatura dentro del horno alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura interior del horno, es preferentemente al menos aproximadamente 68° C, por ejemplo aproximadamente 70° C o aproximadamente 72° C, o aproximadamente 73° C, o se sitúa dentro de un intervalo de entre aproximadamente 70° C y aproximadamente 75° C, y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 20 horas, con mayor preferencia entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 15 horas, o entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 horas o entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas. Con la mayor preferencia, el tiempo de curado está en el intervalo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 90 minutos.
- 15 20 25 30 **[0133]** En ciertas realizaciones alternativas, el curado tiene lugar en dispositivos de curado que son calentados por un flujo de aire y comprenden un suministro de aire calentado (entrada) y un escape, como por ejemplo un bombo de recubrimiento o lecho fluidizado. A dichos dispositivos de curado se les denominará en lo sucesivo dispositivos de curado por convección. En dichos dispositivos de curado, es posible medir la temperatura del aire de entrada, es decir, la temperatura del aire calentado que entra en el dispositivo de curado por convección y/o la temperatura del aire de escape, es decir, la temperatura del aire que sale del dispositivo de curado por convección. Es posible además determinar o al menos estimar la temperatura de las formulaciones dentro del dispositivo de curado por convección durante la etapa de curado, por ejemplo, usando instrumentos de medición de la temperatura por infrarrojos, tales como una pistola de IR, o midiendo la temperatura mediante el uso de una sonda de temperatura que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones matriciales de liberación prolongada. Basándose en lo anterior, cuando la etapa de curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, la temperatura de curado puede definirse y el tiempo de curado puede medirse como se describe a continuación.
- 35 40 45 50 55 **[0134]** En una realización, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 1, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de entrada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de entrada alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura del aire de entrada cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de entrada cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 1, cuando la temperatura del aire de entrada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura objetivo del aire de entrada, es preferentemente al menos aproximadamente 72° C, por ejemplo aproximadamente 75° C y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 1, está preferentemente dentro del intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas, por ejemplo aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 1 hora.
- 60 **[0135]** En otra realización, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 2, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de escape y el punto de inicio de la etapa de curado se define



como el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de escape alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura del aire de escape cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura del aire de escape cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 2, cuando la temperatura del aire de escape alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir, la temperatura objetivo del aire de escape, es preferentemente al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C o al menos aproximadamente 72° C, por ejemplo, la temperatura objetivo del aire de escape es aproximadamente 68° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 72° C, aproximadamente 75 °C, o aproximadamente 78° C, y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 2, está preferentemente dentro del intervalo de entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 2 horas, preferentemente entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado es aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 75 minutos o aproximadamente 90 minutos. En una realización más preferida, el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 2, está en el intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora.

**[0136]** En una realización adicional, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 3, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo de las formulaciones matriciales de liberación prolongada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada, la cual puede medirse por ejemplo mediante una pistola de IR, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 3, cuando la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C.

**[0137]** Aún, en otra realización, en la que el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 4, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo medida usando una sonda de temperatura, tal como un termopar de alambre, que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones matriciales de liberación prolongada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que la temperatura medida usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones matriciales de liberación prolongada, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura medida usando la sonda de temperatura cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C, en un perfil de temperatura de tipo meseta o (2) el instante de tiempo en el que la temperatura medida usando la sonda de temperatura cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferentemente, la etapa de curado comienza de acuerdo con el método 4, cuando la temperatura medida usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones matriciales de liberación prolongada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, con mayor preferencia, de al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en la que la temperatura de curado, es decir la temperatura objetivo medida usando una sonda de temperatura que se colocó dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones matriciales de liberación prolongada, es preferentemente al menos aproximadamente 68° C, por ejemplo es aproximadamente 70° C, y el tiempo de curado, el cual se mide de acuerdo con el método 4, está preferentemente dentro del intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas, por ejemplo el tiempo de curado es aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 90 minutos.

**[0138]** Si el curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, el tiempo de curado puede medirse mediante uno cualquiera de los métodos 1, 2, 3 ó 4. En una realización preferida, el tiempo de curado se mide de acuerdo con el método 2.

5 **[0139]** En ciertas realizaciones, la temperatura de curado se define como un intervalo de temperaturas objetivo, por ejemplo, la temperatura de curado se define como un intervalo de temperaturas objetivo del aire de entrada o un intervalo de temperaturas objetivo del aire de escape. En dichas realizaciones, el punto de inicio de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que se alcanza el límite inferior del intervalo de temperaturas objetivo y el punto final de la etapa de curado se define como el instante de tiempo en el que el calentamiento se detiene o al menos se reduce, y la temperatura cae posteriormente por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas objetivo en más de aproximadamente 10° C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de reblandecimiento del óxido de polietileno de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62° C.

10 **[0140]** El tiempo de curado, es decir, el periodo de tiempo en que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a la temperatura de curado, la cual puede, por ejemplo, medirse de acuerdo con los métodos 1, 2, 3 y 4 según se ha descrito anteriormente, es al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. El tiempo de curado puede variar desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 24 horas o desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 20 horas, o desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 15 horas, o desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 10 horas, o desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 5 horas dependiendo de la composición específica y de la formulación y la temperatura de curado. El parámetro de la composición, el tiempo de curado y la temperatura de curado se eligen para alcanzar la resistencia a la manipulación indebida según se describe en el presente documento. De acuerdo con ciertas realizaciones, el tiempo de curado varía desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 30 minutos. De acuerdo con realizaciones adicionales, en las que la temperatura de curado es al menos aproximadamente 60° C o al menos aproximadamente 62° C, preferentemente al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, o varía desde aproximadamente 62° C hasta aproximadamente 85° C, o desde aproximadamente 65° C hasta aproximadamente 85° C, el tiempo de curado es preferentemente al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente 75 minutos, al menos aproximadamente 90 minutos o aproximadamente 120 minutos. En realizaciones preferidas, en las que la temperatura de curado es por ejemplo al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C o al menos aproximadamente 70° C, preferentemente al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, o varía desde aproximadamente 62° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 65° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 68° C hasta aproximadamente 80° C, desde aproximadamente 70° C hasta aproximadamente 80° C o desde aproximadamente 72° C hasta aproximadamente 80° C, el tiempo de curado es preferentemente al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. Con mayor preferencia, el tiempo de curado es al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos. En ciertas realizaciones del tipo mencionado, el tiempo de curado puede elegirse para que sea lo más corto posible al mismo tiempo que se sigue logrando la resistencia deseada a la manipulación indebida. Por ejemplo, el tiempo de curado, preferentemente, no supera aproximadamente las 5 horas, con mayor preferencia no supera aproximadamente las 3 horas y con la mayor preferencia no supera aproximadamente las 2 horas. Preferentemente, el tiempo de curado está en el intervalo desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 5 horas, desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 3 horas, desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 2 horas o desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 1 hora. Cualquier combinación de las temperaturas de curado y los tiempos de curado que se dan a conocer en el presente documento se sitúa dentro del ámbito de la presente invención.

45 **[0141]** En ciertas realizaciones, la composición sólo se somete a la temperatura de curado hasta que el óxido de polietileno de alto peso molecular presente en la formulación matricial de liberación prolongada haya alcanzado su temperatura de reblandecimiento y/o se funda al menos parcialmente. En ciertas realizaciones de este tipo, el tiempo de curado puede ser menor que aproximadamente 5 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado puede variar desde aproximadamente 0 minutos hasta aproximadamente 3 horas o desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 2 horas, o desde aproximadamente 2 minutos hasta aproximadamente 1 hora. El curado inmediato es posible al elegir un dispositivo de curado que permita un calentamiento inmediato del óxido de polietileno de alto peso molecular en la formulación matricial de liberación prolongada a por lo menos su temperatura de reblandecimiento, de manera que el óxido de polietileno de alto peso molecular se funda al menos parcialmente. Dichos dispositivos de curado son, por ejemplo, hornos de microondas, dispositivos de ultrasonidos, aparatos de irradiación de luz tales como aparatos de irradiación UV, campos de frecuencia ultra alta (UHF) o cualquier método conocido para los expertos en la materia.

50 **[0142]** Los expertos son conscientes de que el tamaño de la formulación matricial de liberación prolongada puede determinar el tiempo de curado y la temperatura de curado requeridos para alcanzar la resistencia deseada a la manipulación indebida. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que en el caso de una formulación matricial de liberación prolongada grande, tal como un comprimido grande, es necesario un tiempo de curado mayor para conducir el calor hacia el interior de la formulación que en el caso de una formulación correspondiente de menor tamaño. Una temperatura más alta hace que aumente el coeficiente de conductividad térmica y, por lo tanto, que disminuya el tiempo de curado requerido.

- 5 **[0143]** La etapa de curado c) puede tener lugar en un horno. De manera ventajosa, la etapa de curado c) tiene lugar en un lecho de formulaciones matriciales de liberación prolongada de flujo libre como por ejemplo, en un bombo de recubrimiento. El bombo de recubrimiento permite una etapa eficaz de curado por lotes, a la cual le puede seguir posteriormente una etapa de recubrimiento sin necesidad de transferir las formas de dosificación, por ejemplo, los comprimidos. Dicho proceso puede comprender las etapas de:
- (a) combinar al menos
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y
- (2) al menos un agente activo,
- 10 para formar una composición;
- (b) dar forma a dicha composición para formar la formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido mediante compresión directa;
- (c) curar dicho comprimido
- 15 - sometiendo un lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura desde aproximadamente 62 °C hasta aproximadamente 90° C, preferentemente desde aproximadamente 70° C hasta aproximadamente 90° C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos, preferentemente de al menos aproximadamente 30 minutos, en un bombo de recubrimiento, y
- posteriormente enfriando el lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura inferior a aproximadamente 50° C;
- y posteriormente
- 20 (d) recubrir la forma de dosificación en dicho bombo de recubrimiento.
- [0144]** En ciertas realizaciones, una etapa de curado adicional puede suceder a la etapa d) de recubrimiento de la forma de dosificación. Puede realizarse una etapa de curado adicional tal como se describe para la etapa de curado c). En ciertas realizaciones de este tipo, preferentemente la temperatura de curado de la etapa de curado adicional es al menos aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C o al menos aproximadamente 75° C, y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos.
- 25 **[0145]** En ciertas realizaciones, a la composición se le adiciona un antioxidante, por ejemplo, BHT (hidroxitolueno butilado).
- [0146]** En ciertas realizaciones, la etapa de curado c) conduce a una disminución en la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada, de manera que la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada curada es menor que la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada anterior a la etapa de curado c). Preferentemente, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada curada en comparación con la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada no curada se reduce en al menos aproximadamente un 0,5%. Con mayor preferencia, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada curada en comparación con la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada no curada se reduce en por lo menos aproximadamente un 0,7%, al menos aproximadamente un 0,8%, al menos aproximadamente un 1,0%, al menos aproximadamente un 2,0% ó al menos aproximadamente un 2,5%. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que la formulación matricial de liberación prolongada, debido a la ausencia de presión elevada durante la etapa de curado c), se expande, dando como resultado una disminución en la densidad.
- 30 **[0147]** De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada en la forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, preferentemente en una forma de dosificación que contiene HCl de oxicodona como agente activo, es igual a o menor que aproximadamente 1,20 g/cm<sup>3</sup>. Preferentemente, es igual a o menor que aproximadamente 1,19 g/cm<sup>3</sup>, igual a o menor que aproximadamente 1,18 g/cm<sup>3</sup>, o igual a o menor que aproximadamente 1,17 g/cm<sup>3</sup>. Por ejemplo, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada está en el intervalo de entre aproximadamente 1,10 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,20 g/cm<sup>3</sup>, entre aproximadamente 1,11 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,20 g/cm<sup>3</sup> o entre aproximadamente 1,11 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,19 g/cm<sup>3</sup>. Preferentemente, está en el intervalo de entre aproximadamente 1,12 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,19 g/cm<sup>3</sup> o entre aproximadamente 1,13 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,19 g/cm<sup>3</sup>, con mayor preferencia entre aproximadamente 1,13 g/cm<sup>3</sup> y aproximadamente 1,18 g/cm<sup>3</sup>.
- 40 **[0148]** Preferentemente, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada se determina por el Principio de Arquímedes usando un líquido de densidad conocida ( $\rho_0$ ). La formulación matricial de liberación prolongada
- 45
- 50

en primer lugar se pesa en el aire y a continuación se sumerge en un líquido y se pesa. A partir de estos dos pesos, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada  $\rho$  puede determinarse mediante la ecuación:

$$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0$$

5 en la que  $\rho$  es la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada, A es el peso de la formulación matricial de liberación prolongada en el aire, B es el peso de la formulación matricial de liberación prolongada cuando se sumerge en un líquido y  $\rho_0$  es la densidad del líquido a una temperatura dada. Un líquido apropiado de densidad conocida  $\rho_0$  es por ejemplo, el hexano.

10 **[0149]** Preferentemente, la densidad de una formulación matricial de liberación prolongada se mide usando una balanza de carga superior Mettler Toledo, Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit de determinación de densidad 33360. Preferentemente, el hexano se usa como líquido de densidad conocida  $\rho_0$ .

**[0150]** Los valores de densidad durante todo este documento se corresponden con la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada a temperatura ambiente.

15 **[0151]** Preferentemente, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada se refiere a la densidad de la formulación no recubierta, por ejemplo a la densidad de un comprimido con núcleo. En aquellas realizaciones en las que la formulación matricial de liberación prolongada está recubierta, por ejemplo en las que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una etapa de recubrimiento d) después de la etapa de curado c), la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada se mide preferentemente antes de la realización de la etapa de recubrimiento, o retirando el recubrimiento de una formulación matricial de liberación prolongada recubierta y posteriormente midiendo la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada no recubierta.

20 **[0152]** En las realizaciones descritas anteriormente, puede usarse óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 2.000.000 hasta 15.000.000 ó desde 2.000.000 hasta 8.000.000. En particular, pueden usarse óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 u 8.000.000. En particular, pueden usarse óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 4.000.000.

25 **[0153]** En realizaciones en las que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno de bajo peso molecular, se pueden usar óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000, tales como óxidos de polietileno que tienen, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 100.000 hasta 900.000. La adición de dichos óxidos de polietileno de bajo peso molecular puede usarse para adaptar específicamente la velocidad de liberación de manera que aumente la velocidad de liberación de una formulación que de otra forma proporcionaría una velocidad de liberación muy lenta para el propósito específico. En dichas realizaciones, puede usarse al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 100.000.

30 **[0154]** En ciertas realizaciones de este tipo, la composición comprende al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 y al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000, en los que la composición comprende al menos aproximadamente el 10% (en peso) o al menos aproximadamente el 20% (en peso) del óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000. En ciertas realizaciones de este tipo, la temperatura de curado es menor que aproximadamente 80°C o incluso menor que aproximadamente 77°C.

35 **[0155]** En ciertas realizaciones, el contenido total de óxido de polietileno en la composición es al menos aproximadamente de un 80% (en peso). Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que un alto contenido de óxido de polietileno proporciona una resistencia a la manipulación indebida según se describe en el presente documento, tal como una resistencia a la rotura y una resistencia a la extracción con alcohol. De acuerdo con ciertas realizaciones de este tipo, el agente activo es clorhidrato de oxicodona y la composición comprende más de aproximadamente el 5% (en peso) del clorhidrato de oxicodona.

40 **[0156]** En ciertas realizaciones de este tipo, el contenido en la composición del por lo menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 es al menos aproximadamente el 80% (en peso). En ciertas realizaciones, el contenido en la composición del por lo menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, es al menos aproximadamente del 85% o al menos aproximadamente del 90% (en peso). En realizaciones de este tipo, se puede utilizar un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 4.000.000 ó al menos 7.000.000. En ciertas realizaciones de este tipo, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona, aunque también pueden usarse otros agentes activos de acuerdo con este

aspecto de la invención, y la composición comprende más de aproximadamente el 5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

5 **[0157]** En ciertas realizaciones en las que la cantidad de fármaco en la composición es al menos aproximadamente el 20% (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede ser tan bajo como aproximadamente 75% (en peso). En otra realización, en la que la cantidad de fármaco en la composición está en el intervalo de entre aproximadamente el 25% (en peso) y aproximadamente el 35% (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede estar en el intervalo de entre aproximadamente el 65% (en peso) y aproximadamente el 75% (en peso). Por ejemplo, en realizaciones en las que la cantidad de fármaco en la composición es aproximadamente el 32% (en peso), el contenido de óxido de polietileno puede ser aproximadamente del 67% (en peso).

10 **[0158]** En ciertas realizaciones de la invención, se adiciona estearato de magnesio durante o después del proceso de curado/etapa de curado para evitar que los comprimidos se peguen entre sí. En ciertas realizaciones de este tipo, el estearato de magnesio se adiciona al final del proceso de curado/etapa de curado antes de enfriar los comprimidos o durante el enfriamiento de los comprimidos. Otros agentes antiadherentes que podrían usarse serían talco, sílice, sílice fumada, dióxido de sílice coloidal, estearato de calcio, cera carnaúba, ceras y alcoholes grasos de cadena larga, tales como ácido esteárico y alcohol estearílico, aceite mineral, parafina, celulosa microcristalina, glicerina, propilenglicol y polietilenglicol. De manera adicional o alternativa, el recubrimiento puede iniciarse a temperatura alta.

15 **[0159]** En ciertas realizaciones, en las que la etapa de curado c) se lleva a cabo en un bombo de recubrimiento, se puede evitar que los comprimidos se peguen o se pueden separar los comprimidos pegados al aumentar la velocidad del bombo durante la etapa de curado o después de la etapa de curado; en este último caso, por ejemplo, antes o durante el enfriamiento de los comprimidos. Se aumenta la velocidad del bombo hasta una velocidad en la que todos los comprimidos se hayan separado o no se peguen.

20 **[0160]** En ciertas realizaciones de la invención, se aplica un recubrimiento pelicular inicial o una fracción de un recubrimiento pelicular antes de llevar a cabo la etapa de curado c). Este recubrimiento pelicular proporciona un "sobrerrecubrimiento" para que los comprimidos o formulaciones matriciales de liberación prolongada funcionen como agente antiadherente, es decir, para evitar que las formulaciones o comprimidos se adhieran entre sí. En ciertas realizaciones de este tipo, el recubrimiento pelicular que se aplica antes de la etapa de curado es un recubrimiento pelicular Opadry. Después de la etapa c) de curado, se puede realizar una etapa adicional de recubrimiento pelicular.

25 **[0161]** La presente invención abarca, además, cualquier forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que se pueda obtener mediante un proceso de acuerdo con cualquier proceso según se ha descrito anteriormente.

30 **[0162]** Independientemente, la presente invención se refiere también a formas farmacéuticas de dosificación oral, sólidas, y de liberación prolongada.

35 **[0163]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere a formas farmacéuticas de dosificación oral, sólidas, de liberación prolongada, que comprenden una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados, en las que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizadas por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado, que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas, o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

40 **[0164]** En ciertas realizaciones de este tipo, el comprimido o los multiparticulados individuales al menos se pueden aplanar sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanado que se corresponde con no más de aproximadamente el 50%, o no más de aproximadamente el 40%, o no más de aproximadamente el 30%, o no más de aproximadamente el 20%, o no más de aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in-vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas, o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

**[0165]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

5 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados, y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, está entre aproximadamente el 5 y 10 aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

**[0166]** En ciertas realizaciones de este tipo, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 50%, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en las que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados, y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 20% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 18% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

**[0167]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas, o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada instante de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado, o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

**[0168]** En ciertas realizaciones de este tipo, el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60%, o no más que aproximadamente el 50%, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en los que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados individuales proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37° C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas, o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

50 **[0169]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

55 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37° C, está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

5 **[0170]** En ciertas realizaciones de este tipo, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 50%, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en los que el comprimido aplanado o no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37° C, está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 30% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 20% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas, o está entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 18% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

**[0171]** Dichas formas de dosificación pueden prepararse según se ha descrito anteriormente.

15 **[0172]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo, seleccionado preferentemente de analgésicos opioides; y

20 en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno. La composición también puede comprender al menos aproximadamente un 85 ó un 90% (en peso) de óxido de polietileno. Según ciertas realizaciones de este tipo en las que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona, y la composición comprende más de aproximadamente el 5% (en peso) del clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

25 **[0173]** En ciertas realizaciones de este tipo, la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.

30 **[0174]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 10 mg de clorhidrato de oxicodona; y

35 en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 85% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0175]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

40 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 15 mg ó 20 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

45 **[0176]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 40 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 65% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0177]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 60 mg u 80 mg de clorhidrato de oxycodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 60% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0178]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

10 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 8 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 94% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0179]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

15 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

20 (2) 12 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 92% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0180]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

25 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 32 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 90% (en peso) de óxido de polietileno.

**[0181]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

30 (1) al menos un agente activo, seleccionado preferentemente de analgésicos opioides;

(2) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

35 (3) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000. En ciertas realizaciones de este tipo, la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno. La composición también puede comprender al menos aproximadamente un 85 ó un 90% (en peso) de óxido de polietileno. Según ciertas realizaciones de este tipo en las que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno, el agente activo es clorhidrato de oxycodona o clorhidrato de hidromorfona, y la composición comprende más de aproximadamente un 5% (en peso) del clorhidrato de oxycodona o clorhidrato de hidromorfona. La composición también puede comprender entre un 15 y un 30% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000; y entre un 65 y un 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000, o la composición puede comprender al menos aproximadamente un 20% (en peso) o al menos aproximadamente un 30% (en peso) o al menos aproximadamente un 50% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000.



**[0182]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 800.000 ó al menos 900.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80% (en peso) de óxido de polietileno.

10 **[0183]** En ciertas realizaciones de la invención, la matriz de liberación prolongada tiene una densidad que es igual a o menor que aproximadamente  $1,20 \text{ g/cm}^3$ . En ciertas realizaciones de este tipo, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada es igual a o menor que aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , preferentemente igual a o menor que aproximadamente  $1,18 \text{ g/cm}^3$ , o igual a o menor que aproximadamente  $1,17 \text{ g/cm}^3$ . Por ejemplo, la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada está en el intervalo de entre aproximadamente  $1,10 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , entre aproximadamente  $1,11 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , o entre aproximadamente  $1,11 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$ . Preferentemente, está en el intervalo de entre 15 aproximadamente  $1,12 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$  o entre aproximadamente  $1,13 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , con mayor preferencia entre aproximadamente  $1,13 \text{ g/cm}^3$  y aproximadamente  $1,18 \text{ g/cm}^3$ . Preferentemente, la densidad se determina mediante el principio de Arquímedes, según se ha descrito anteriormente.

20 **[0184]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

25 en la que la formulación matricial de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación, tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N.

30 **[0185]** En ciertas realizaciones de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N, preferentemente de al menos aproximadamente 120 N, al menos aproximadamente 130 N o al menos aproximadamente 140 N, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 150 N, al menos aproximadamente 160 N o al menos aproximadamente 170 N, con la mayor preferencia de al menos aproximadamente 180 N, al menos aproximadamente 190 N o al menos aproximadamente 200 N.

**[0186]** En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

35 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación matricial de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación, presenta una "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm.

40 **[0187]** En ciertas realizaciones de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada tiene una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm o al menos aproximadamente 1,2 mm, preferentemente de al menos aproximadamente 1,4 mm, al menos aproximadamente 1,5 mm o al menos aproximadamente 1,6 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 1,8 mm, al menos aproximadamente 1,9 mm o al menos aproximadamente 2,0 mm, con la mayor preferencia de al menos aproximadamente 2,2 mm, al menos aproximadamente 2,4 mm o al menos aproximadamente 2,6 mm.

45 **[0188]** En ciertas realizaciones de este tipo de la invención, la formulación matricial de liberación prolongada tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N, preferentemente de al menos aproximadamente 120 N, al menos aproximadamente 130 N o al menos aproximadamente 140 N, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 150 N, al menos aproximadamente 160 N o al menos aproximadamente 170 N, con la mayor preferencia de al menos aproximadamente 180 N, al menos aproximadamente 190 N o al menos aproximadamente 200 N, y/o una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm o al menos 50 aproximadamente 1,2 mm, preferentemente de al menos aproximadamente 1,4 mm, al menos aproximadamente 1,5 mm o al menos aproximadamente 1,6 mm, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 1,8 mm, al menos aproximadamente 1,9 mm o al menos aproximadamente 2,0 mm, con la mayor preferencia de al menos

aproximadamente 2,2 mm, al menos aproximadamente 2,4 mm o al menos aproximadamente 2,6 mm. En el ámbito de la presente invención se incluye una combinación de cualquiera de los valores antes mencionados de la fuerza de fractura y la distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura”.

5 **[0189]** En ciertas realizaciones de este tipo, la formulación matricial de liberación prolongada, cuando se somete a una prueba de indentación, resiste un trabajo de al menos aproximadamente 0,06 J o al menos aproximadamente 0,08 J, preferentemente de al menos aproximadamente 0,09 J, al menos aproximadamente 0,11 J o al menos aproximadamente 0,13 J, con mayor preferencia de al menos aproximadamente 0,15 J, al menos aproximadamente 0,17 J o al menos aproximadamente 0,19 J, con la mayor preferencia de al menos aproximadamente 0,21 J, al menos aproximadamente 0,23 J o al menos aproximadamente 0,25 J, sin fracturarse.

10 **[0190]** Los parámetros “fuerza de fractura”, “distancia de profundidad de penetración hasta la fractura” y “trabajo” se determinan en una prueba de indentación según se describió anteriormente, usando un Analizador de Textura tal como el Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). La fuerza de fractura y/o la distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura” se pueden determinar usando una formulación matricial de liberación prolongada no recubierta o recubierta. Preferentemente, la fuerza de fractura y/o la distancia de  
15 “profundidad de penetración hasta la fractura” se determinan sobre la formulación matricial de liberación prolongada no recubierta. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que un recubrimiento tal como el recubrimiento aplicado en la etapa d) del proceso de elaboración de la forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada según se describió anteriormente, no contribuye significativamente a la fuerza de fractura y/o la distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura” observadas. Por lo tanto, no se espera que la fuerza de fractura y/o la distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura” determinadas para una formulación matricial de liberación prolongada recubierta específica varíen substancialmente con respecto a los valores determinados para la formulación matricial de liberación prolongada no recubierta correspondiente.

20 **[0191]** En ciertas realizaciones, la formulación matricial de liberación prolongada está en forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado. Preferentemente, el comprimido o los multiparticulados individuales puede al menos aplanarse sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se  
25 corresponde con no más que aproximadamente el 50 %, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados.

**[0192]** Preferentemente, el aplanado de los comprimidos o de los multiparticulados individuales se realiza con una prensa de banco, tal como una prensa de banco de estilo Carver, o con un martillo, según se ha descrito anteriormente.

30 **[0193]** En ciertas realizaciones de este tipo, la formulación matricial de liberación prolongada está en forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados. Preferentemente, el comprimido o los multiparticulados individuales pueden ser al menos aplanados sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se  
40 corresponde con no más que aproximadamente el 50 %, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados, y en los que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

45 **[0194]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, en la que la formulación matricial de liberación prolongada está en forma de un comprimido o multiparticulados, y el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o  
50 del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes de ser aplanado, y en la que el comprimido aplanado o

no aplanado, o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales en cada uno de los instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente. Preferentemente, el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizados por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después de ser aplanado que se corresponde con no más que aproximadamente el 60 %, o no más que aproximadamente el 50%, o no más que aproximadamente el 40%, o no más que aproximadamente el 30%, o no más que aproximadamente el 20%, o no más que aproximadamente el 16% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes de ser aplanados, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados individuales proporcionan una velocidad de disolución *in-vitro*, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 0,5 horas o a 0,5 y 0,75 horas, o a 0,5, 0,75 y 1 horas, o a 0,5, 0,75, 1 y 1,5 horas o a 0,5, 0,75, 1, 1,5 y 2 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

**[0195]** En ciertas realizaciones de este tipo, la formulación matricial de liberación prolongada, cuando se somete a una fuerza máxima de aproximadamente 196 N o aproximadamente 439 N en una prueba de dureza del comprimido, no se rompe.

**[0196]** Preferentemente, la prueba de dureza del comprimido para determinar la resistencia a la rotura de formulaciones matriciales de liberación prolongada se realiza en un Aparato Schleuniger según se describió anteriormente. Por ejemplo, la resistencia a la rotura se determina usando un Aparato Schleuniger 2E /106 y aplicando una fuerza de un máximo de aproximadamente 196 N, o un Aparato Schleuniger Modelo 6D y aplicando una fuerza máxima de aproximadamente 439 N.

**[0197]** Además se ha observado que las formulaciones de la presente invención son estables al almacenamiento, en donde la formulación matricial de liberación prolongada después de haber estado almacenada a 25 °C y un 60% de humedad relativa (RH) o a 40 °C y un 75% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 1 mes, con mayor preferencia durante por lo menos 2 meses, durante por lo menos 3 meses o durante por lo menos 6 meses, proporciona una velocidad de disolución, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a 1 hora o a 1 y 2 horas, o a 1 y 4 horas, o a 1, 2 y 4 horas, o a 1, 4 y 12 horas, o a 1, 2, 4 y 8 horas o a 1, 2, 4, 8 y 12 horas de disolución, que se desvía no más que aproximadamente 15 puntos porcentuales, preferentemente no más que aproximadamente 12 puntos porcentuales, o no más que aproximadamente 10 puntos porcentuales, con mayor preferencia no más que aproximadamente 8 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 6 puntos porcentuales, con la mayor preferencia no más que aproximadamente 5 puntos porcentuales en cada uno de dichos instantes de tiempo con respecto a la velocidad de disolución *in-vitro* correspondiente de una formulación de referencia antes del almacenamiento. Preferentemente, la formulación matricial de liberación prolongada se almacena en frascos, tales como frascos de 100 unidades. Cualquier combinación de los tiempos de almacenamiento, instantes de tiempo de disolución y límites de desviación antes mencionados se sitúa dentro del ámbito de la presente invención.

**[0198]** Según un aspecto adicional de la estabilidad al almacenamiento, la formulación matricial de liberación prolongada después de haber estado almacenada a 25° C y un 60% de humedad relativa (RH) o a 40° C y un 75% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 1 mes, con mayor preferencia durante por lo menos 2 meses, durante por lo menos 3 meses o durante por lo menos 6 meses, contiene una cantidad del por lo menos un agente activo en porcentaje (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada que se desvía no más que aproximadamente 10 puntos porcentuales, preferentemente no más que aproximadamente 8 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 6 puntos porcentuales, con mayor preferencia no más que aproximadamente 5 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 4 puntos porcentuales o no más que aproximadamente 3 puntos porcentuales de la cantidad correspondiente de agente activo en porcentaje (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada de una formulación de referencia antes del almacenamiento. Preferentemente, la formulación matricial de liberación prolongada se almacena en frascos, tales como frascos de 100 unidades. Cualquier combinación de los tiempos de almacenamiento y límites de desviación antes mencionados se sitúa dentro del ámbito de la presente invención.

**[0199]** Según ciertas realizaciones de este tipo, el agente activo es clorhidrato de oxicodona.

**[0200]** Preferentemente, la cantidad del por lo menos un agente activo en porcentaje (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada se determina extrayendo el por lo menos un agente activo de la formulación matricial de liberación prolongada y con un análisis posterior usando cromatografía líquida de alta resolución. En ciertas realizaciones, en las que el por lo menos un agente activo es clorhidrato de oxicodona, preferentemente la cantidad de clorhidrato de oxicodona en porcentaje (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta de clorhidrato de oxicodona para la formulación matricial de liberación prolongada se determina extrayendo el clorhidrato de oxicodona de la formulación matricial de liberación prolongada con una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) bajo agitación magnética constante hasta que la formulación matricial de liberación prolongada se dispersa completamente o durante la noche, y con un análisis posterior usando cromatografía líquida de alta resolución, preferentemente una cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa. En ciertas realizaciones de este tipo, en las que la formulación matricial de liberación prolongada está en forma de comprimidos, preferentemente la cantidad de clorhidrato de oxicodona en porcentaje (en peso) con respecto a lo declarado en la etiqueta de clorhidrato de oxicodona para los comprimidos, se determina extrayendo clorhidrato de oxicodona de dos conjuntos de diez comprimidos cada uno con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzima (SGF) bajo agitación magnética constante hasta que los comprimidos se dispersan completamente o durante la noche y con un análisis posterior usando cromatografía líquida de alta resolución, preferentemente cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa. Preferentemente, los resultados de los ensayos son valores de media de dos mediciones.

**[0201]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre el 12,5 y el 55% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre el 25 y el 65% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre el 45 y el 85% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas, y entre el 55 y el 95% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre el 75 y el 100% (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas. Preferentemente, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre el 15 y el 45% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre el 30 y el 60% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre el 50 y el 80% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas, y entre el 60 y el 90% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre el 80 y el 100 % (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas. Con mayor preferencia, la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución, que cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, está entre el 17,5 y el 35% (en peso) de agente activo liberado después de 1 hora, entre el 35 y el 55% (en peso) de agente activo liberado después de 2 horas, entre el 55 y el 75% (en peso) de agente activo liberado después de 4 horas, y entre el 65 y el 85% (en peso) de agente activo liberado después de 6 horas, y opcionalmente entre el 85 y el 100% (en peso) de agente activo liberado después de 8 horas.

**[0202]** En ciertas realizaciones de este tipo, el agente activo es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.

**[0203]** Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante el proceso según se describe en el presente documento.

**[0204]** En realizaciones según se ha descrito anteriormente, al comprimido se le puede dar forma mediante compresión directa de la composición y se puede curar por lo menos sometiendo dicho comprimido a una temperatura de al menos aproximadamente 60° C, al menos aproximadamente 62° C, al menos aproximadamente 68° C, al menos aproximadamente 70° C, al menos aproximadamente 72° C, o al menos aproximadamente 75° C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 15 minutos.

**[0205]** En ciertas realizaciones de la invención, el comprimido según se ha descrito anteriormente, puede presentar un sobrerrecubrimiento con una capa de polvo de óxido de polietileno aplicando al comprimido curado o no curado una capa de polvo de óxido de polietileno que rodee el núcleo y curando el comprimido con la capa de polvo según se describió anteriormente. Dicha capa externa de óxido de polietileno proporciona un tiempo de latencia antes del inicio de la liberación del agente activo y/o una velocidad de liberación total más lenta.

**[0206]** En ciertas realizaciones de la invención, se elabora un comprimido con dos o múltiples capas apiladas, en las que al menos una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada según se describió anteriormente, y al menos una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata del agente activo contenido por la formulación de liberación prolongada o un segundo agente activo diferente. En ciertas realizaciones de este tipo, el comprimido es un comprimido bicapa con una capa de formulación de liberación prolongada según se describió en el presente documento, y una capa de formulación de liberación inmediata. En ciertas realizaciones de este tipo, en particular los comprimidos bicapa, la capa de liberación prolongada contiene analgésicos opioides y la capa de liberación inmediata contiene otros analgésicos no opioides. Los analgésicos no opioides pueden ser agentes antiinflamatorios no esteroideos, pero también analgésicos no opioides tales como acetaminofén. El acetaminofén se

- 5 puede usar, por ejemplo, en combinación con hidrocodona como analgésico opioide. Dichos comprimidos pueden prepararse mediante técnicas específicas de compresión de comprimidos que permiten la compresión de al menos dos composiciones para formar comprimidos con al menos dos capas distintas apiladas que comprenden cada una de ellas una de las por los menos dos composiciones. Por ejemplo, dichos comprimidos pueden elaborarse en una prensa para comprimidos llenando la herramienta de compresión con la primera composición y comprimiendo dicha primera composición y posteriormente llenando por encima de la primera composición comprimida la segunda composición y a continuación comprimiendo las dos composiciones para formar el comprimido final por capas. La composición de liberación inmediata puede ser cualquier composición según se conoce en la técnica.
- 10 **[0207]** La invención abarca además el uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, basándose en mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, como material formador de matriz en la elaboración de una forma de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada que comprende un activo seleccionado de entre opioides para comunicar a la forma sólida de dosificación oral de liberación prolongada resistencia a la extracción con alcohol. El uso puede lograrse según se describe en el presente documento con respecto al proceso descrito o las formulaciones descritas o de cualquier otra forma convencional en la técnica.
- 15 **[0208]** Se ha observado que las formulaciones de la presente invención que comprenden un óxido de polietileno de alto peso molecular se pueden aplanar a un grosor de entre aproximadamente el 15 y aproximadamente el 18% del grosor no aplanado, y que el comprimido plano recupera en parte o substancialmente su forma inicial no aplanada durante la disolución, obviando el hinchamiento que también tiene lugar durante la disolución, es decir, el grosor del comprimido aumenta y el diámetro disminuye considerablemente durante la disolución. Sin pretender fijar limitaciones mediante ninguna teoría, se cree que el óxido de polietileno de alto peso molecular tiene una memoria de forma y la capacidad de recuperar la forma inicial después de su deformación, por ejemplo, después de ser aplanado, en un entorno que permita la recuperación, tal como un entorno acuoso usado en pruebas de disolución. Se cree que esta capacidad contribuye a la resistencia a la manipulación indebida, particularmente la resistencia al alcohol de las formas de dosificación de la presente invención.
- 20 **[0209]** La invención abarca además el método de tratamiento en el que una forma de dosificación se administra para el tratamiento de una enfermedad o cierta afección de un paciente que necesita tratamiento, en particular dolor, y el uso de una forma de dosificación de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o cierta afección de un paciente que necesita tratamiento, en particular dolor.
- 25 **[0210]** En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, de dos veces al día, que proporciona un  $t_{m\acute{a}x}$  medio a aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 horas, o a aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 5,5 horas, o a aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 5 horas después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos. La forma de dosificación puede comprender oxidona o una sal de la misma, o hidromorfona o una sal de la misma.
- 30 **[0211]** En un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica sólida de dosificación oral, de liberación prolongada, de una vez al día, que proporciona un  $t_{m\acute{a}x}$  medio a aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 horas o a aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9 horas, o a aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 horas después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos. La forma de dosificación puede comprender oxidona o una sal de la misma, o hidromorfona o una sal de la misma.
- 35 **[0212]** En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, de dos veces al día, en la que la forma de dosificación comprende oxidona o una sal de la misma en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 160 mg, y en la que la forma de dosificación proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de oxidona de hasta aproximadamente 240 ng/mL o desde aproximadamente 6 ng/mL hasta aproximadamente 240 ng/mL después de la administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos.
- 40 **[0213]** En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, en la que la forma de dosificación comprende oxidona o una sal de la misma en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 40 mg, y en la que la forma de dosificación proporciona una concentración plasmática máxima media ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de oxidona desde aproximadamente 6 ng/mL hasta aproximadamente 60 ng/mL después de su administración en estado estacionario o de una dosis única a sujetos humanos.
- 45 **[0214]** En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que es bioequivalente al producto comercial OxyContin<sup>TM</sup>.
- 50 **[0215]** En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que es bioequivalente al producto comercial Palladone<sup>TM</sup> según se comercializó en los Estados Unidos en 2005.
- 55

**[0216]** En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma farmacéutica de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, en la que el agente activo es clorhidrato de oxicodona, y

en la que una forma de dosificación que comprende 10 mg de clorhidrato de oxicodona, cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo, es bioequivalente a un comprimido de referencia que contiene 10 mg de clorhidrato de oxicodona en una formulación matricial que contiene:

- a) Clorhidrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido
- b) Lactosa (secado por atomización): 69,25 mg/comprimido
- c) Povidona: 5,0 mg/comprimido
- d) Eudragit® RS 30D (sólido): 10,0 mg/comprimido
- e) Triacetin®: 2,0 mg/comprimido
- f) Alcohol estearílico: 25,0 mg/comprimido
- g) Talco: 2,5 mg/comprimido
- h) Estearato de Magnesio: 1,25 mg/comprimido;

y en la que el comprimido de referencia se prepara mediante las siguientes etapas:

1. Eudragit® RS 30D y Triacetin® se combinan mientras se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan con baja cizalla durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se observa una dispersión uniforme.

2. Se colocan HCl de oxicodona, lactosa, y povidona en el recipiente de un granulador/secador de lecho fluido (FBD), y la suspensión se pulveriza sobre el polvo en el lecho fluido.

3. Después de la pulverización, la granulación se hace pasar a través de un tamiz n.º 12 si es necesario para reducir los grumos.

4. La granulación seca se coloca en un mezclador.

5. Mientras tanto, la cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a una temperatura de aproximadamente 70° C.

6. El alcohol estearílico fundido se incorpora en la granulación mientras se mezcla.

7. La granulación encerada se transfiere a bandejas o un granulador/secador de lecho fluido, y se deja enfriar a temperatura ambiente o inferior.

8. A continuación la granulación enfriada se hace pasar a través de un tamiz n.º 12.

9. La granulación encerada se coloca en un mezclador (*mixer/blender*) y se lubrica con las cantidades necesarias de talco y estearato de magnesio durante aproximadamente 3 minutos.

10. El granulado se comprime en comprimidos de 125 mg en una máquina para elaborar comprimidos, apropiada.

**[0217]** En ensayos clínicos pueden obtenerse parámetros farmacocinéticos tales como  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , etcétera, que describen la curva del plasma sanguíneo, en primer lugar mediante una administración monodosis del agente activo, por ejemplo, oxicodona, a una serie de personas bajo prueba, tales como sujetos humanos sanos. A continuación los valores del plasma sanguíneo de las personas individuales bajo prueba se promedian, por ejemplo, se obtiene un valor medio de  $AUC$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ . En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como  $AUC$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$  se refieren a valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tales como los valores para  $AUC$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ , o la eficacia analgésica se refieren a parámetros o valores obtenidos después de una administración en estado estacionario o de una dosis única a pacientes humanos.

**[0218]** El valor  $C_{m\acute{a}x}$  indica la concentración máxima del agente activo en el plasma sanguíneo. El valor  $t_{m\acute{a}x}$  indica el instante de tiempo en el que se alcanza el valor  $C_{m\acute{a}x}$ . En otras palabras,  $t_{m\acute{a}x}$  es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima.

**[0219]** El valor  $AUC$  (Área Bajo la Curva) se corresponde con el área de la curva de concentración. El valor  $AUC$  es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total y es, por lo tanto, una medida de la biodisponibilidad.

**[0220]** El valor  $AUC_t$  se corresponde con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de la administración hasta la última concentración plasmática medible y se calcula con la regla trapezoidal lineal arriba/logarítmica abajo.

5 **[0221]**  $AUC_{inf}$  es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito y se calcula usando la fórmula:

$$AUC_{inf} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

en la que  $C_t$  es la última concentración plasmática medible y  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de la fase terminal aparente.

10 **[0222]**  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de la fase terminal aparente, en la que  $\lambda_z$  es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal del perfil logarítmico de la concentración con respecto al tiempo durante la fase terminal.

**[0223]**  $t_{1/2z}$  es la vida media de la fase terminal plasmática aparente y se determina comúnmente como  $t_{1/2z} = (\ln 2) / \lambda_z$ .

**[0224]** El tiempo de latencia  $t_{lag}$  se estima como el instante de tiempo inmediatamente antes del primer valor de la concentración plasmática medible.

15 **[0225]** El término sujeto humano "sano" se refiere a un varón o mujer con valores medios con respecto a la altura, peso y parámetros fisiológicos, tales como presión sanguínea, etcétera. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión que se basan en recomendaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y que están en conformidad con estas últimas.

20 **[0226]** De esta manera, los criterios de inclusión comprenden varones y mujeres entre 18 y 50 años, inclusive, un peso corporal que varía desde 50 hasta 100 kg (110 a 220 libras) y un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 18$  y  $\leq 34$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), que los sujetos estén sanos y libres de hallazgos anormales significativos según se determina mediante el historial médico, examen físico, constantes vitales y electrocardiograma, que las mujeres en edad fértil deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y fiable, tal como una barrera con espuma o gel espermicida adicional, un dispositivo intrauterino, anticonceptivos hormonales (los anticonceptivos hormonales solos no son aceptables), que las mujeres que se encuentran en la postmenopausia deben haber sido postmenopáusicas  $\geq 1$  año y tener elevada la hormona folículo estimulante (FSH) sérica, y que los sujetos estén dispuestos a ingerir todos los alimentos proporcionados durante el estudio.

25 **[0227]** Un criterio de inclusión adicional puede ser que los sujetos se abstengan de realizar ejercicio intenso durante todo el estudio y que no comiencen un nuevo programa de ejercicios ni participen en ningún esfuerzo físico excepcionalmente intenso.

30 **[0228]** Los criterios de exclusión comprenden que las mujeres estén embarazadas (prueba positiva de la beta gonadotropina coriónica humana) o en lactancia, cualquier abuso, como antecedente o actual, de fármacos o alcohol durante cinco años, cualquier condición, como antecedente o actual, que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, uso de una medicación que contenga opioides en los últimos treinta (30) días, un antecedente de sensibilidad conocida a oxicodona, naltrexona o a compuestos relacionados, cualquier antecedente de náuseas o emesis frecuentes con independencia de la etiología, cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo craneal con secuelas actuales, participación en un estudio farmacológico clínico durante los treinta (30) días anteriores a la dosis inicial en este estudio, cualquier enfermedad significativa durante los treinta (30) días anteriores a la dosis inicial en este estudio, uso de cualquier medicación incluyendo una terapia sustitutiva de hormona tiroidea (se permiten anticonceptivos hormonales), vitaminas, suplementos herbarios y/o minerales, durante los 7 días anteriores a la dosis inicial, negación a abstenerse de alimentarse durante 10 horas antes y 4 horas después de la administración, o durante 4 horas después de la administración de los fármacos bajo estudio y de abstenerse completamente de cafeína o xantina durante cada confinamiento, consumo de bebidas alcohólicas durante las cuarenta y ocho (48) horas tras la administración inicial del fármaco de estudio (Día 1) o en cualquier momento después de la administración inicial del fármaco de estudio, antecedentes como fumador o usuario de productos con nicotina durante 45 días tras la administración del fármaco de estudio o una prueba positiva de cotinina en la orina, sangre o productos sanguíneos donados durante los 30 días anteriores a la administración de los fármacos de estudio o en cualquier momento durante el estudio, excepto si lo requiere el protocolo del estudio clínico, resultados positivos de detección de fármacos en la orina, detección de alcohol al realizar el ingreso de cada periodo, y antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de superficie de la hepatitis B HBsAb (a no ser que esté inmunizado), anticuerpo de la hepatitis C (anti-HCV), una prueba positiva de provocación con HCl de Naloxona, presencia del Síndrome de Gilbert o cualquier anomalía hepatobiliar conocida, y que el investigador crea que el sujeto no resulta adecuado por alguna(s) razón(es) no establecida(s) específicamente anteriormente.

- [0229]** En el estudio se aleatorizarán sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.
- [0230]** La población inscrita es el grupo de sujetos que proporcionan el consentimiento informado.
- [0231]** La población de seguridad aleatorizada es el grupo de sujetos que se aleatoriza, que recibe el fármaco de estudio, y que tienen al menos una evaluación de seguridad posterior a la dosis.
- [0232]** La población de análisis completo para la métrica PK será el grupo de sujetos que se aleatoriza, que recibe el fármaco de estudio y que presenta al menos una métrica PK válida. Los sujetos que experimentan emesis dentro de las 12 horas después de la dosificación se podrían incluir basándose en la inspección visual de los perfiles PK antes del cierre de la base de datos. Los sujetos y los perfiles/métrica excluidos del conjunto de análisis se documentarán en el Plan de Análisis Estadístico.
- [0233]** Para la prueba de provocación con HCl de Naloxona, se obtienen constantes vitales y la oximetría de pulso (SPO<sub>2</sub>) antes de la prueba de provocación con HCl de Naloxona. La provocación con HCl de Naloxona se puede administrar vía intravenosa o vía subcutánea. Para la vía intravenosa, la aguja o cánula debería permanecer en el brazo durante la administración. Se administran 0,2 mg de HCl de Naloxona (0,5 mL) por inyección intravenosa. Se observa el sujeto durante 30 segundos en busca de evidencias de signos o síntomas de supresión. A continuación se administran 0,6 mg de HCl de Naloxona (1,5 mL) por inyección intravenosa. Se observa el sujeto durante 20 minutos en busca de signos y síntomas de supresión. Para la vía subcutánea, se administra 0,8 mg de HCl de Naloxona (2,0 mL) y se observa el sujeto durante 20 minutos en busca de signos y síntomas de supresión. Después de la observación de 20 minutos, se obtienen las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> posteriores a la prueba de provocación con HCl de Naloxona.
- [0234]** Las constantes vitales incluyen la presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria y temperatura oral.
- [0235]** Para la Consulta “¿Cómo se siente?”, a los sujetos se les hará una pregunta no tendenciosa de “¿Cómo se siente?” tal como “¿Se ha producido algún cambio en su estado de salud desde la selección/desde que se le preguntó por última vez?” en cada medición de las constantes vitales. Se evaluará la respuesta del sujeto para determinar si se debe informar sobre un acontecimiento adverso. Además se alentará a los sujetos a que informen voluntariamente de los acontecimientos adversos que aparezcan en cualquier otro momento durante el estudio.
- [0236]** Cada sujeto que recibe un tratamiento con alimentación consumirá una comida estándar con alto contenido en grasas en conformidad con la “Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies” (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Fármacos, Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos, diciembre de 2002). La comida se proporcionará 30 minutos antes de la dosificación y será ingerida a un ritmo constante durante un periodo de 25 minutos de manera que se complete 5 minutos antes de la dosificación.
- [0237]** Las evaluaciones del laboratorio clínico realizadas en el transcurso de los estudios clínicos incluyen la bioquímica (en ayuno al menos 10 horas), hematología, serología, urianálisis, detección de fármacos de abuso, y pruebas adicionales.
- [0238]** Las evaluaciones bioquímicas (en ayuno al menos 10 horas) incluyen determinación de albúmina, Fosfatasa Alcalina, alanina aminotransferasa (alanina transaminasa, ALT), aspartato aminotransferasa (aspartato transaminasa, AST), calcio, cloruro, creatinina, glucosa, fosfato inorgánico, potasio, sodio, bilirrubina total, proteína total, urea, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina directa y CO<sub>2</sub>.
- [0239]** Las evaluaciones hematológicas incluyen la determinación de hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, diferencial de glóbulos blancos (% y absoluto): basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos.
- [0240]** Las evaluaciones serológicas incluyen la determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de superficie de la hepatitis B (HBsAb) y anticuerpo de la hepatitis C (anti-HCV).
- [0241]** Las evaluaciones de urianálisis incluyen la determinación del color, aspecto, pH, glucosa, cetonas, urobilinógeno, nitrito, sangre oculta, proteínas, esterasa leucocitaria, evaluación microscópica y macroscópica, gravedad específica.
- [0242]** La detección de fármacos de abuso incluye el análisis de orina con respecto a opiáceos, anfetaminas, cannabinoides, benzodicepinas, cocaína, cotinina, barbitúricos, fenciclidina, metadona y propoxifeno y pruebas de alcohol, tales como alcohol en sangre y prueba con alcoholímetro.
- [0243]** Las pruebas adicionales para mujeres únicamente incluyen la prueba de embarazo en suero, la prueba de embarazo en orina y la prueba de la hormona folículo estimulante (FSH) sérica (sólo para mujeres postmenopáusicas que informaron voluntariamente).



**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

**[0244]** A continuación, se describirá más detalladamente la presente invención con relación a los ejemplos adjuntos. Sin embargo, debería entenderse que la siguiente descripción es solamente ilustrativa y no debería considerarse en modo alguno como limitativa de la invención.

**5 Ejemplo 1**

**[0245]** En el Ejemplo 1 se preparó un comprimido de 200 mg que incluía 10 mg de HCl de oxycodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular en combinación con hidroxipropilcelulosa.

Composición:

**[0246]**

Ingrediente	mg/unidad	%
HCl de oxycodona	10	5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR- 301)	160	80
Hidroxipropilcelulosa (Klucel™ HXF)	30	15
Total	200	100

10

Proceso de elaboración:

**[0247]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco HCl de oxycodona, Óxido de Polietileno e hidroxipropilcelulosa en un mezclador Black & Decker Handy Chopper de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.

15

2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa Manesty Tipo F3 para comprimidos, de una sola estación.

3. Los comprimidos de la etapa 2 se esparcieron sobre una bandeja y se colocaron en un horno Hotpack modelo 435304 a 70 °C durante aproximadamente 14,5 horas para curar los comprimidos.

20

**[0248]** Las pruebas *in vitro* que incluyen someter a prueba la resistencia a la manipulación indebida (prueba con martillo y de resistencia a la rotura) y la resistencia a la extracción con alcohol se realizaron de la manera siguiente.

**[0249]** Los comprimidos se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a 230 nM. Los resultados se presentan en la Tabla 1.1.

25

**[0250]** Se sometieron a prueba comprimidos no curados, comprimidos curados y comprimidos curados manipulados indebidamente, es decir, aplanados. Los comprimidos curados se aplanaron con un martillo dando 7 golpes de martillo efectuados manualmente para impartir una manipulación indebida física. Sobre muestras independientes se evaluaron las dimensiones de los comprimidos antes y después de ser aplanados y los perfiles de disolución. Los resultados se presentan en la Tabla 1.1.

30

**[0251]** Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se presentan también en la Tabla 1.1.

35

**[0252]** Además, se sometieron a prueba *in vitro* comprimidos curados usando medios de etanol / SGF a concentraciones de etanol 0%, 20% y 40% para evaluar la extractabilidad con alcohol. La prueba se realizó usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 500 ml de medios a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a 220 nM. Los instantes de tiempo de muestreo incluyen 0,5 y 1 hora. Los resultados se presentan también en la Tabla 1.2.

**Tabla 1.1**

		Curados		
		Enteros no curados	Enteros	Aplanados con 7 golpes de martillo
Dimensiones de los comprimidos	Grosor (mm)	4,52 <sup>1</sup>	4,39 <sup>1</sup>	2,23 <sup>2</sup>
	Diámetro (mm)	-	7,56 <sup>1</sup>	10,27 <sup>2</sup>
	Resistencia a la rotura (N)	-	196+ <sup>3</sup>	-
	Diámetro (mm) después de la prueba de resistencia a la rotura	-	7,33 <sup>1</sup>	-
Disolución (% liberado) (n = 3 comprimidos por recipiente)	0,5 hr	13	34	33
	1 hr	18	46	45
	2 hr	28	63	62
	4 hr	43	81	83
	8 hr	65	86	87
	17 hr	85	86	87

<sup>1</sup> n = mediana de 3 mediciones <sup>2</sup> n = mediana de 5 mediciones

<sup>3</sup> 196+ significa que, sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron, n = mediana de 3 mediciones

**Tabla 1.2**

Disolución (% Liberado) (n = 2 comprimidos por recipiente)						
Tiempo	0% Concentración de Etanol en SGF		20% Concentración de Etanol en SGF		40% Concentración de Etanol en SGF	
	no curados	curados	no curados	curados	no curados	curados
0,5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

## 5 Ejemplo 2

**[0253]** En el Ejemplo 2 se prepararon tres comprimidos diferentes de 100 mg que incluían 10 y 20 mg de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular y opcionalmente hidroxipropilcelulosa.

Composiciones:

### [0254]

	Ejemplo 2.1	Ejemplo 2.2	Ejemplo 2.3
Ingrediente	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
HCl de oxicodona	10	20	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR301)	90	80	85

Hidroxipropilcelulosa (Klucel™ HXF)	0	0	5
Total	100	100	100

Proceso de elaboración:

**[0255]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco HCl de oxidona, Óxido de Polietileno e Hidroxipropilcelulosa en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.
2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación.
3. Los comprimidos de la etapa 2 se esparcieron en una bandeja colocada en un horno Hotpack modelo 435304 a entre 70 y 75° C durante entre 6 y 9 horas aproximadamente para curar los comprimidos.

**[0256]** Las pruebas in vitro que incluyen someter a prueba la resistencia a la manipulación indebida (prueba con prensa de banco y de resistencia a la rotura) se realizaron según se describe a continuación.

**[0257]** Los comprimidos curados se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 500 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV at 220 nM. Se sometieron a prueba comprimidos curados y comprimidos curados aplanados. Los comprimidos se aplanaron usando 2500 psi con una prensa de banco estilo Carver para impartir la manipulación indebida física. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

**[0258]** Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2**

		Ejemplo 2.1		Ejemplo 2.2		Ejemplo 2.3	
		Enteros (n = 6)	Aplanados con prensa de banco	Enteros (n = 2)	Aplanados con prensa de banco	Enteros (n = 5)	Aplanados con prensa de banco
Dimensiones del Comprimido	Grosor (mm)	3,36	0,58	3,14	0,84	3,48	0,49
	Diámetro (mm)	6,48	12,80	6,58	13,44	6,46	12,86
	Grosor (%)	-	17,3	-	26,8	-	14,0
	Resistencia a la rotura (N)	196+ <sup>1</sup>	n/a	196+ <sup>1</sup>	n/a	196+ <sup>1</sup>	n/a
Disolución (% Liberado) (n = 1)	0,5 hr	34	46	42	50	40	56
	1 hr	50	62	57	71	55	72
	2 hr	72	78	78	91	77	89
	4 hr	81	82	95	93	93	100
	8 hr	82	82	95	93	94	100
	12 hr	83	82	96	94	95	101

<sup>1</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron

**Ejemplo 3**

**[0259]** En el Ejemplo 3 se preparó un comprimido de 200 mg que incluía 10 mg de HCl de oxycodona y óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

5 **[0260]**

Ingrediente	mg / unidad	%
HCl de oxycodona	10	5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox <sup>TM</sup> WSR301)	188	94
Estearato de Magnesio	2	1
Total	200	100

Proceso de elaboración:

**[0261]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

- 10 1. Se mezclaron en seco HCl de oxycodona, Óxido de Polietileno y Estearato de Magnesio en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas.
2. La mezcla de la etapa 1 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación.
3. Los comprimidos de la etapa 2 se situaron en una bandeja colocada en un horno Hotpack modelo 435304 a 70 °C durante entre 1 y 14 horas para curar los comprimidos.

15 **[0262]** Las pruebas in vitro que incluyen someter a prueba la resistencia a la manipulación indebida (prueba de resistencia a la rotura) se realizaron según se describe a continuación:

20 **[0263]** Los comprimidos se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Aparato USP Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, UV a 220 nM, después de haber sido sometidos al curado durante 2, 3, 4, 8, y 14 horas. Las dimensiones de los comprimidos no curados y curados y los resultados de la disolución se presentan en la Tabla 3.

**[0264]** Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y sin curar se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3**

		No curados <sup>2</sup>	Tiempo de curado (horas)				
			1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	14 <sup>2</sup>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	208	208	209	209	208	210
	Grosor (mm)	4,74	5,17	5,25	5,17	5,17	4,85
	Diámetro (mm)	7,93	7,85	7,80	7,75	7,69	7,64
	Resistencia a la rotura (N)	176	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
Disolución (% Liberado) (n = 2)	0,5 hr	No probado	No probado	16	11	15	33
	1 hr			23	18	23	50
	2 hr			34	28	36	69

	4 hr			54	45	58	87
	8 hr			81	69	83	93
	12 hr			96	83	92	94
<sup>1</sup> Dimensiones del comprimido n = 4 <sup>2</sup> Dimensiones del comprimido n = 10 <sup>3</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron.							

**Ejemplo 4**

**[0265]** En el Ejemplo 4 se prepararon seis comprimidos diferentes de 100 mg (Ejemplos 4.1 a 4.6) que incluían 10 mg de HCl de oxycodona variando la cantidad y el peso molecular de los óxidos de polietileno usados.

5 Composiciones:

**[0266]**

	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6
Ingrediente	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad	mg / unidad
HCl de oxycodona	10	10	10	10	10	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR 301)	89,5	79,5	69,5	89,0	0	0
Óxido de Polietileno (PM; aproximadamente 100.000; Polyox™ N 10)	0	10	20	0	0	0
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 2.000.000; Polyox™ N-60K)	0	0	0	0	0	89,5
Óxido de Polietileno PM; aproximadamente 7.000.000; Polyox™ WSR 303	0	0	0	0	89,5	0
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	0	0	0	0,5	0	0
Estearato de Magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100
Tamaño de la mezcla (g)	125	125	125	125	157,5	155,5
Tamaño total del lote (g) (cantidad elaborada)	250	250	250	250	157,5	155,5

**[0267]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco HCl de oxycodona y Óxido de Polietileno (y si es necesario BHT) durante 30 segundos en un mezclador Black & Decker Handy Chopper, de doble cuchilla, de baja/alta cizalla.
2. Se adicionó estearato de magnesio a la mezcla de la etapa 1 y se mezcló durante otros 30 segundos.
3. La mezcla de la etapa 2 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación usando una herramienta estándar cóncava, redonda (0,2656 pulgadas).
4. Los comprimidos de la etapa 3 se cargaron en un bombo de recubrimiento de 15 pulgadas (LCDS Vector Laboratory Development Coating System) a 38 rpm equipado con un deflector. Dentro del bombo de recubrimiento se colocó una

sonda de temperatura (termopar de alambre) cerca del lecho de comprimidos para monitorizar la temperatura del lecho. El lecho de comprimidos se calentó a una temperatura de entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 °C (la temperatura puede obtenerse a partir de las Tablas 4.1 a 4.6 para cada Ejemplo) durante un mínimo de 30 minutos y un máximo de 2 horas. A continuación el lecho de comprimidos se enfrió y se descargó.

5 **[0268]** Las pruebas in vitro que incluyen someter a prueba la resistencia a la manipulación indebida (prueba de resistencia a la rotura y con martillo) se realizaron según se describe a continuación:

10 **[0269]** Comprimidos sin curar y curados a 0,5, 1, 1,5 y 2 horas de curado se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, con una longitud de onda UV a 220 nM. Las dimensiones y los resultados de la disolución de los comprimidos correspondientes al tiempo y la temperatura de curado respectivos se presentan en las Tablas 4.1 a 4.6.

**[0270]** Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons usando un Aparato Schleuniger 2E / 106 para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se ofrecen en las Tablas 4.1 a 4.6.

15 **[0271]** Además, los comprimidos se aplanaron con un martillo con 10 golpes de martillo efectuados manualmente para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo).

**Tabla 4.1**

		Ejemplo 4.1				
		No curados (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	109	108	107	107
	Grosor (mm)	3,64	3,93	3,94	3,90	3,83
	Diámetro (mm)	6,74	6,62	6,57	6,55	6,52
	Resistencia a la rotura (N)	94	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>
	Diámetro (mm) después de prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados <sup>1</sup>	5,15	5,38	5,23	5,44
Proceso de Curado  Temp ° C del Lecho de Comprimidos  (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		19,7	-	-	-
	10 min	-	66,2	-	-	-
	20 min	-	68,6	-	-	-
	30 min	-	73,5	-	-	-
	40 min	-	-	76,9	-	-
	60 min	-	-	78,9	-	-
	90 min	-	-	-	79,8	-
	120 min	-	-	-	-	80,2
	n =	3	3	2	2	2
Disolución (% Liberado)	0,5 hr	19	21	18	18	19
	1 hr	30	32	30	29	31

ES 2 388 591 T3

	2 hr	47	49	46	46	50
	4 hr	71	76	70	69	75
	8 hr	93	96	91	89	93
	12 hr	99	99	96	93	96
n =				1	1	1
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo <sup>3</sup> (10 golpes aplicados manualmente)	n/a	1,70	2,18	2,37	2,09	
			2,31	2,06	2,26	
			2,39	2,66	2,28	
<sup>1</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura						
<sup>2</sup> 196+ significa, que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron						
<sup>3</sup> Al aplicar 10 golpes de martillo, los comprimidos se aplanaron, pero no se rompieron, el martilleo produjo algunas grietas en los bordes.						

**Tabla 4.2**

		Ejemplo 4.2				
		No curados (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	109	109	109	107
	Grosor (mm)	3,65	3,90	3,92	3,87	3,74
	Diámetro (mm)	6,74	6,61	6,54	6,52	6,46
	Resistencia a la rotura (N)	93	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Diámetro (mm) tras prueba de resistencia a la rotura (medido directamente tras la prueba)	Machacados <sup>2</sup>	5,40	5,37	5,36	5,61
	Diámetro relajado (mm) tras prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	5,60	5,52	5,48	5,73
Proceso de Curado	0 min		20,2	-	-	-
Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	10 min	-	71,6	-	-	-
	20 min	-	74,9	-	-	-
	30 min	-	76,1	-	-	-
	40 min	-	-	79,8	-	-
	60 min	-	-	80,2	-	-
	90 min	-	-	-	76,4	-
	120 min	-	-	-	-	77,5

Disolución (% Liberado) (n = 3)	0.5 hr	-	20	20	-	29
	1 hr	-	30	31	-	44
	2 hr	-	47	47	-	66
	4 hr	-	70	70	-	90
	8 hr	-	89	91	-	95
	12 hr	-	92	94	-	94
n =			1	1	1	1
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		n/a	1,98	2,00	1,80	1,62
			1,96	1,76	2,06	1,95
			1,99	1,79	1,98	1,53
<sup>2</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura <sup>3</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron.						

**Tabla 4.3**

		Ejemplo 4.3				
		No curados (n = 10)	Tiempo de Curado (horas)			
			(n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	107	108	108	107
	Grosor (mm)	3,63	3,85	3,82	3,78	3,72
	Diámetro (mm)	6,74	6,61	6,55	6,48	6,46
	Resistencia a la rotura (N)	91	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Diámetro (mm) tras prueba de resistencia a la rotura (medido directamente tras la prueba)	Machacados <sup>2</sup>	5,58	5,60	5,56	5,72
	Diámetro relajado (mm) tras prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	5,77	5,75	5,68	5,82
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min	-	20,3	-	-	-
	10 min	-	71,0	-	-	-
	20 min	-	74,1	-	-	-
	30 min	-	75,9	-	-	-
	40 min	-	-	76,5	-	-
	60 min	-	-	77,8	-	-
	90 min	-	-	-	76,0	-
	120 min	-	-	-	-	80,2



n =		3	3	2		
Disolución (% Liberado)	0,5 hr	-	22	23	-	33
	1 hr	-	32	35	-	52
	2 hr	-	49	54	-	76
	4 hr	-	70	80	-	93
	8 hr	-	94	95	-	96
	12 hr	-	96	96	-	96
n=		1	1	1	1	
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		n/a	2,16	1,95	1,43	1,53
			1,96	1,85	1,67	1,66
			1,91	2,03	1,65	2,08
<sup>2</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura						
<sup>3</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron						

**Tabla 4.4**

		Ejemplo 4.4				
		No curados (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	101	101	101	101	101
	Grosor (mm)	3,49	3,75	3,71	3,69	3,70
	Diámetro (mm)	6,75	6,59	6,55	6,55	6,52
	Resistencia a la rotura (N)	81	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Diámetro (mm) tras la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados <sup>2</sup>	5,39	5,39	5,39	5,47
	Diámetro relajado (mm) tras la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	5,58	5,59	5,58	5,63
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura)	0 min		37,3			
	5 min	-	67,0	-	-	-
	10 min	-	71,8	-	-	-
	20 min	-	74,6	-	-	-

dentro del bombo)	30 min	-	76,2	-	-	-
	40 min	-	-	77,0	-	-
	60 min	-	-	78,7	-	-
	90 min	-	-	-	80,3	-
	120 min	-	-	-	-	79,3
Disolución (% Liberado) (n=3)	0,5 hr	-	17	16	-	-
	1 hr	-	26	25	-	-
	2 hr	-	41	40	-	-
	4 hr	-	63	59	-	-
	8 hr	-	79	75	-	-
	12 hr	-	82	80	-	-
n=			1	1	1	1
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		-	2,11	2,42	2,14	2,18
			2,29	2,25	2,28	2,09
			2,32	2,13	2,07	2,36
<sup>2</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura. <sup>3</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron						

**Tabla 4.5**

		Ejemplo 4.5				
		No curados (n = 10)	Tiempo de Curado (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	108	108	107	107	107
	Grosor (mm)	3,61	3,87	3,84	3,84	3,84
	Diámetro (mm)	6,74	6,69	6,63	6,61	6,59
	Resistencia a la rotura (N)	116	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Diámetro (mm) tras la prueba de resistencia a la rotura (medido directamente después de la prueba)	machacados <sup>2</sup>	5,49	5,59	5,51	5,54
	Diámetro (mm) tras la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor	-	5,67	5,76	5,67	5,68

	que 15 min)					
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		19,8			
	5 min	-	56,8	-	-	-
	10 min	-	70,0	-	-	-
	20 min	-	74,6	-	-	-
	30 min	-	76,2	-	-	-
	40 min	-	-	77,0	-	-
	60 min	-	-	78,2	-	-
	90 min	-	-	-	80,2	-
	120 min	-	-	-	-	80,3
Disolución (% Liberado) (n=3)	0,5 hr	-	21	20	-	-
	1 hr	-	33	32	-	-
	2 hr	-	51	51	-	-
	4 hr	-	75	76	-	-
	8 hr	-	96	96	-	-
	12 hr	-	100	100	-	-
n=			1	1	1	1
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		-	2,19	2,31	2,36	2,45
		-	2,15	2,48	2,42	2,08
		-	2,10	2,28	2,19	2,28
<sup>2</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura <sup>3</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron.						

**Tabla 4.6**

		Ejemplo 4.6						
		Tiempo de Curado (n = 5)						
		No curados (n = 6)	10 min	20 min	0,5 hr	1,0 hr	1,5 hr	2,0 hr
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	110	108	108	109	108	109	109
	Grosor (mm)	3,65	3,93	3,89	3,89	3,87	3,85	3,85
	Diámetro	6,73	6,71	6,63	6,61	6,57	6,55	6,53
	Resistencia a la rotura (N)	128	196+ <sup>2</sup>					
	Diámetro (mm) tras la prueba de resistencia a la	machacados <sup>1</sup>	5,27	5,47	5,51	5,51	5,56	5,63

ES 2 388 591 T3

	rotura (medido directamente después de la prueba)							
	Diámetro (mm) tras la prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	5,48	5,60	5,67	5,66	5,69	5,76
Proceso de Curado Temp ° C del Lecho de Comprimidos (sonda de temperatura dentro del bombo)	0 min		30,8					
	5 min	-	70,5	-	-	-	-	-
	10 min	-	79,5	-	-	-	-	-
	20 min	-	-	79,9	-	-	-	-
	30 min	-	-	-	79,6	-	-	-
	40 min	-	-	-	-	80,0	-	-
	60 min	-	-	-	-	79,8	-	-
	90 min	-	-	-	-	-	80,2	-
	120 min	-	-	-	-	-	-	80,4
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	-	-	19	20	-	-
	1 hr	-	-	-	30	30	-	-
	2 hr	-	-	-	48	51	-	-
	4 hr	-	-	-	73	78	-	-
	8 hr	-	-	-	99	99	-	-
	12 hr	-	-	-	99	102	-	-
	n =		1	1	1	1	1	1
Grosor (mm) tras la Prueba con Martillo <sup>3</sup> (10 golpes aplicados manualmente)			1,46	2,18	2,45	2,23	2,38	2,42
		-	1,19	2,20	2,34	2,39	2,26	2,40
			1,24	2,18	2,03	2,52	2,50	2,16
<sup>1</sup> Los comprimidos se machacaron y desmenuzaron durante la prueba de resistencia a la rotura.								
<sup>2</sup> 196+ significa que sometidos a la fuerza máxima de 196 newtons, los comprimidos no se rompieron.								
<sup>3</sup> Los comprimidos se aplanaron, pero no se rompieron, el martilleo produjo algunas grietas en los bordes.								

**Ejemplo 5**

[0272] En el Ejemplo 5 se prepararon tres comprimidos adicionales que incluían un 10% (en peso) de HCl de oxicodona.

Composiciones:

[0273]

	<b>Ejemplo 5.1</b>	<b>Ejemplo 5.2</b>	<b>Ejemplo 5.3</b>
<b>Comprimido</b>	<b>mg / unidad (%)</b>	<b>mg / unidad (%)</b>	<b>mg / unidad (%)</b>
HCl de oxicodona	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 4.000.000; Polyox™ WSR 301)	106,8 (89)	178 (89)	82,8 (69)
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 100.000; Polyox™ N10)	0	0	24 (20)
Estearato de Magnesio	1,2 (1)	2,0 (1)	1,2 (1)
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>200</b>	<b>120</b>
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado del recubrimiento pelicular blanco Opadry	3,6 (3)	6,0 (3)	3, (3)

[0274] Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

- 5 1. Se pasó el óxido de polietileno a través de una Criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I), 10 pies cúbicos, en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301  
Clorhidrato de oxicodona
- 10 Óxido de Polietileno N10 (sólo Ejemplo 5.3)  
Óxido de polietileno WSR 301 restante
3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos (Ejemplo 5.1) ó 20 minutos (Ejemplo 5.2) y 15 minutos (Ejemplo 5.3) con la barra I activada.
4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
- 15 5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 3 minutos con la barra I desactivada.
6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.
7. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 135.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de 9/32.
- 20 8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas a 7 rpm, con una carga del bombo de 98,6 kg (Ejemplo 5.1), 92,2 kg (Ejemplo 5.2) y 96,9 kg (Ejemplo 5.3), y el lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura de aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de aproximadamente 80 °C (Ejemplo 5.2 y 5.3) y 75° C (Ejemplo 5.1), y se curó durante 1 hora a la temperatura de entrada objetivo.

9. Se continuó con la velocidad del bombo a entre 7 y 10 rpm, y el lecho de comprimidos se enfrió usando una temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25 °C hasta que la temperatura del lecho alcanzó entre 30 y 34 °C.

5 10. Se calentó el lecho de comprimidos usando una temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 55 °C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39 °C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 3%.

11. Después de completar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27 °C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de entre 27 y 30 °C.

10 12. Se descargaron los comprimidos.

**[0275]** Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas para resistencia a la manipulación indebida (resistencia a la rotura y prueba con martillo), y para resistencia a extracción con alcohol, se realizaron de la siguiente manera:

15 **[0276]** Comprimidos curados en 0,5 horas y comprimidos curados en 1,0 horas y recubiertos, se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda UV a 220 nm. Las dimensiones y resultados de la disolución de los comprimidos correspondientes al tiempo y la temperatura de curado respectivos se presentan en las Tablas 5.1 a 5.3.

20 **[0277]** Comprimidos curados en 1,0 hora y recubiertos, se sometieron a prueba *in vitro* usando medios de etanol/SGF a una concentración de etanol 40%, para evaluar la capacidad de extracción con alcohol. La prueba se realizó usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, usando un Espectrómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda UV a 230 nm. Los resultados de disolución del comprimido se presentan en la Tabla 5.3.

25 **[0278]** Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos no curados y los comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 439 newtons, usando un aparato Schleuniger, Modelo 6 D para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se ofrecen en las Tablas 5.1 a 5.3.

**[0279]** Además, se aplanaron los comprimidos con un martillo, aplicando manualmente 10 golpes de martillo para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo).

**Tabla 5.1**

		Ejemplo 5.1		
		No curados	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubiertos (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	119,7 <sup>1</sup>	120	122
	Grosor (mm)	3,63 <sup>2</sup>	3,91	3,88
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,02
	Resistencia a la rotura (N)	54 <sup>3</sup>	439 <sup>4</sup>	438 <sup>4</sup>
	diámetro (mm) tras la resistencia a la rotura	-	4,18	4,26
Proceso de Curado	Temp. de entrada °C	10 min	-	75,8
		20 min	-	75,1
		30 min	-	76,0
		40 min	-	74,5

ES 2 388 591 T3

	50 min	-	-	73,5		
	60 min	-	-	75,6		
Disolución (% liberado) (n = 3)						
	0,5 hr	-	19	19		
	1 hr	-	31	33		
	2 hr	-	47	50		
	4 hr	-	71	76		
	8 hr	-	93	97		
	12 hr	-	99	102		
Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)						
Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)			antes	después	antes	después
		-	3,90	1,77	3,87	2,09
<p><sup>1</sup> Catorce muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios.</p> <p><sup>2</sup> n = 39</p> <p><sup>3</sup> n = 130</p> <p><sup>4</sup> n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a una fuerza máxima de 438 N/439 N</p>						

**Tabla 5.2**

		Ejemplo 5.2		
		No curados	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubiertos (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	200,4 <sup>1</sup>	201	206
	Grosor (mm)	5,50 <sup>2</sup>	5,92	5,86
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistencia a Rotura (N)	85 <sup>3</sup>	439 <sup>4</sup>	439 <sup>4</sup>
	diámetro (mm) después de la resistencia a la rotura	-	5,52	5,72
Proceso de Curado				
Temp. de	10 min	-	79,7	79,7
	20 min	-	80,3	80,3
	30 min	-	79,3	79,3

entrada ° C	40 min	-	-	79,5		
	50 min	-	-	80,9		
	60 min	-	-	81.0		
Disolución (% liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	14	15		
	1 hr	-	23	24		
	2 hr	-	36	38		
	4 hr	-	57	60		
	8 hr	-	83	85		
	12 hr	-	94	95		
Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente) Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)						
			antes	después	antes	después
		-	5,92	2,97	5,91	2,84
<sup>1</sup> Nueve muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios. <sup>2</sup> n = 27 <sup>3</sup> n = 90 <sup>4</sup> n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a una fuerza máxima de 438 N/439 N.						

**Tabla 5.3**

		Ejemplo 5.3		
		No curados	Curado de 30 min (n = 10)	Curado de 1 h/ recubiertos (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	120,5 <sup>1</sup>	122	125
	Grosor (mm)	3,64 <sup>2</sup>	3,85	3,77
	Diámetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistencia a Rotura (N)	56 <sup>3</sup>	438 <sup>4</sup>	439 <sup>4</sup>
	diámetro (mm) después de resistencia a la rotura	-	3,96	4,28
Proceso de Curado	10 min	-	80,0	80,0
	20 min	-	82,3	82,3



ES 2 388 591 T3

Temp. de entrada ° C	30 min	-	78,9	78,9		
	40 min	-	-	79,5		
	50 min	-	-	79,5		
	60 min	-	-	80,7		
			SGF	SGF	40% EtOH	
Disolución (% liberado) (n = 3)	0,5 hr	-	20	23	21	
	1 hr	-	31	37	31	
	2 hr	-	50	58	50	
	4 hr	-	76	86	76	
	8 hr	-	95	100	99	
	12 hr	-	98	100	104	
Prueba con Martillo						
(10 golpes aplicados manualmente)		-	antes	después	antes	después
Grosor del comprimido medido (mm) antes y después de la prueba (n = 3)			3,81	1,63	3,79	1,62
<sup>1</sup> Doce muestras tomadas durante el proceso (40 comprimidos por cada muestra) y cada muestra promediada. El valor del que se informa es el promedio de los promedios. <sup>2</sup> n = 33 <sup>3</sup> n = 130 <sup>4</sup> n = 10; los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a una fuerza máxima de 438 N/439 N.						

**Ejemplo 6**

**[0280]** En el Ejemplo 6, se prepararon comprimidos que comprendían HCl de naltrexona.

Composiciones:

5 **[0281]**

Comprimido	mg/unidad
HCl de naltrexona	10
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 4.000.000; Polyox™ WSR 301)	89,0
Estearato de Magnesio	1,0
Total	100
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	20

<b>Recubrimiento</b>		<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento Fórmula Y-5-1-15139 de la concentración del recubrimiento pelicular Rojo Opadry	Base	3,0
Sobrerrecubrimiento efectos especiales Opadry FX – Plateado Fórmula 62W28547		3,0

5 [0282] Los comprimidos se prepararon según se plantea en el Ejemplo 5, en el que se usaron un mezclador en “V” Gemco (con barra I) – 2 pies cúbicos, una prensa de comprimidos giratoria de 8 estaciones, ajustada a una velocidad de 24.000 tph, con una herramienta cóncava estándar y redonda (grabada en la parte superior/lisa en la parte inferior) de 9/32 y un Compu-Lab de 24 pulgadas para recubrimiento. El tiempo de mezcla en la etapa 2 fue 8 minutos, la carga del bombo fue 9,2 kg y el tiempo de curado 2 horas.

**Ejemplo 7**

[0283] Se elaboraron y se sometieron a prueba tres ejemplos adicionales, que comprendían cada uno de ellos 10 mg de clorhidrato de oxycodona.

10 Composiciones:

[0284]

	<b>Ejemplo 7.1</b>	<b>Ejemplo 7.2</b>	<b>Ejemplo 7.3</b>
<b>Comprimido</b>	<b>mg / unidad (%)</b>	<b>mg / unidad (%)</b>	<b>mg / unidad (%)</b>
HCl de oxycodona	10 (5)	10 (6,67)	10 (10)
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR 301)	188 (94)	138,5 (92,3)	69 (69)
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 100.000; Polyox™ N10)	0	0	20 (20)
Estearato de Magnesio	2 (1)	1,5 (1)	1 (1)
Total	200	150	100
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
<b>Recubrimiento pelicular</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	6	4,5	3

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

15 1. El estearato de magnesio se pasó a través de una Criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.

2. Se cargó un mezclador en “V” Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno N10 (sólo Ejemplo 7.3)

Óxido de polietileno WSR 301 restante

3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.

5 4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.

5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 3 minutos con la barra I desactivada.

6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.

10 7. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa para comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 135.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de 9/32 pulgadas (Ejemplo 7.1 y 7.2), y usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de ¼ pulgadas (Ejemplo 7.3).

8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas a una carga de 97,388 kg (Ejemplo 7.1), 91,051 kg (Ejemplo 7.2) y 89,527 Kg (Ejemplo 7.3).

15 9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de aproximadamente 75° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de entrada objetivo durante 1 hora (Ejemplo 7.1 y 7.2) y durante 30 minutos (Ejemplo 7.3).

10. La velocidad del bombo continuó a entre 6 y 8 rpm, y el lecho de comprimidos se enfrió usando una temperatura de aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C hasta que la temperatura de escape se sitúa a entre 30 y 34° C.

20 11. El lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura del aire de escape para buscar una temperatura de entrada de 55° C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 3%.

12. Después de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de entre 27 y 30° C.

25 13. Se descargaron los comprimidos.

**[0285]** Las pruebas *in vitro* que incluían pruebas para la resistencia a la manipulación indebida (resistencia a la rotura, prueba con martillo y comprimidos aplanados), y resistencia a la extracción con alcohol, así como pruebas de estabilidad se realizaron de la siguiente manera:

30 **[0286]** Comprimidos curados, recubiertos (enteros y aplanados) se sometieron a prueba *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 3µm Waters Atlantis dC18, de 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico no básico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, y 2,0 horas. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen, además 1,0, 4,0, y 12 horas.

35 **[0287]** Comprimidos curados, recubiertos (enteros y aplanados) se sometieron a prueba *in vitro*, usando medios de etanol / SGF a concentraciones de 0% y 40%, para evaluar la capacidad de extracción con alcohol. Las pruebas se realizaron usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 3µm, Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico no básico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, y 2,0 horas.

**[0288]** Comprimidos curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 439 newtons, usando un aparato Schleuniger, Modelo 6D para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

45 **[0289]** Comprimidos curados se sometieron a un nivel elevado de presión, usando una prensa de banco manual Carver (unidad hidráulica modelo n.º 3912) para impartir una manipulación indebida física aplanando los comprimidos.

**[0290]** Comprimidos curados se sometieron a una prueba adicional de resistencia a la rotura mediante la aplicación manual de 10 golpes de martillo, para impartir la manipulación indebida física.

5 **[0291]** Comprimidos curados recubiertos se sometieron a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos de 100 unidades en condiciones de almacenamiento diferentes (25° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un determinado periodo de tiempo y, posteriormente, sometiendo a prueba los comprimidos in vitro según se ha descrito anteriormente. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento incluyen una muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento; los instantes de tiempo del muestreo con respecto a la prueba de disolución incluyen 1,0, 4,0 y 12,0 horas.

10 **[0292]** Comprimidos recubiertos, curados se sometieron a una prueba de estabilidad adicional, almacenándolos en frascos de 100 unidades en condiciones de almacenamiento diferentes (25 ° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo determinado y, posteriormente, sometiendo los comprimidos a la prueba de ensayo para determinar el contenido de HCl de oxicodona en las muestras de los comprimidos, en porcentaje con respecto a lo declarado en la etiqueta. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento, incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ensayo, se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos conjuntos de diez comprimidos cada uno, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF), bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm Waters Atlantis dC<sub>18</sub> de 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a pH 3,0, con detección UV a 280 nm.

20 **[0293]** Comprimidos recubiertos, curados se sometieron a una prueba de estabilidad adicional, almacenándolos en frascos de 100 unidades en diferentes condiciones de almacenamiento (25 ° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un periodo de tiempo determinado y, posteriormente, sometiendo los comprimidos a la prueba de N-óxido de oxicodona (ONO), para determinar el contenido del producto de degradación de N-óxido de oxicodona en porcentaje con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona .Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ONO, se extrajeron clorhidrato de oxicodona y sus productos de degradación de un conjunto de diez comprimidos con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF), bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm Waters Atlantis dC<sub>18</sub> de 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a pH 3,0, con detección UV a 206 nm.

**[0294]** Los resultados se presentan en las Tablas 7.1 a 7.3

**Tabla 7.1.1**

		Ejemplo 7.1		
		Enteros (n = 10)	Aplanados (n = 3) (15.000 lbs aplicadas)	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	205	207	204
	Grosor (mm)	5,95	1,01 <sup>1</sup>	0,96 <sup>1</sup>
	% Grosor		17,0	16,1
	Diámetro (mm)	7,02	17,13 <sup>2</sup>	17,35 <sup>2</sup>
	Resistencia a la rotura (N)	≥438 <sup>3</sup>		
	Diámetro (mm) tras Resistencia a la Rotura	5,84		
Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)		Antes	Después	
		6,04	2,96	
		5,95	3,10	

		6,03	3,32		
		Enteros	Enteros	Aplanados	Aplanados
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	11	9	17	13
	0,75 hr	15	12	23	18
	1,0 hr	20	16	28	21
	1,5 hr	27	21	36	29
	2,0 hr	34	27	44	35
Enteros					
Disolución (% Liberado) (n = 6)	0,5 hr	-			
	1 hr	22			
	2 hr	-			
	4 hr	57			
	8 hr	+			
	12 hr	97			
<sup>1</sup> 3 mediciones por comprimido					
<sup>2</sup> 2 mediciones por comprimido					
<sup>3</sup> los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 438 newtons					

**Tabla 7.1.2**

		Pruebas de Estabilidad Ejemplo 7.1				
		Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento <sup>1</sup>				
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60	3 Ms 40/75
Disolución (% Liberado)	1 hr	22	21	21	20	21
	4 hr	57	57	58	56	58
	(n = 6) SGF	12 hr	97	98	98	97
Prueba de ensayo (% de HCl deoxicodona) <sup>2</sup>	Ensayo 1	96,6	96,2	97,3	97,1	95,0
	Ensayo 2	95,3	97,2	95,7	98,7	96,0
	Promedio	96,0	96,7	96,5	97,9	95,5
Prueba de ONO (% de N-óxido deoxicodona) <sup>2</sup>		0,02	0,06	0,06	0,04	0,05
<sup>1</sup> [Ms = mes(es)]; <sup>2</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl deoxicodona.						

**Tabla 7.2.1**

		<b>Ejemplo 7.2</b>			
		<b>Enteros (n = 10)</b>		<b>Aplanados (n = 3) (20.000 lbs aplicadas)</b>	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	154		154	153
	Grosor (mm)	4,68		0,75 <sup>1</sup>	0,77 <sup>1</sup>
	% Grosor			16,0	16,5
	Diámetro (mm)	7,02		17,14 <sup>2</sup>	16,90 <sup>2</sup>
	Resistencia a la rotura (N)	438 <sup>3</sup>			
	Diámetro (mm) después de Resistencia a la rotura	4,93			
Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)		Antes	Después		
		4,73	2,65		
		4,64	2,95		
		4,67	2,60		
		Enteros	Enteros	Aplanados	Aplanados
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	14	10	21	15
	0,75 hr	19	14	27	20
	1,0 hr	24	17	33	26
	1,5 hr	33	23	44	36
	2,0 hr	40	29	53	43
Enteros					
Disolución (% Liberado) (n = 6)	0,5 hr	-			
	1 hr	26			
	2 hr	-			
	4 hr	67			
	8 hr	-			
	12 hr	98			
<sup>1</sup> 3 mediciones por comprimido <sup>2</sup> 2 mediciones por comprimido <sup>3</sup> los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 438 newtons					

**Tabla 7.2.2**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 7.2								
		Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento <sup>1</sup>						
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60	3 Ms 40/75	6 Ms 25/60	6 Ms 40/75
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	26	24	22	23	24	25	25
	4 hr	67	66	61	65	64	64	69
	12 hr	98	101	97	98	99	99	97
Prueba de Ensayo (% HCl de oxycodona) <sup>2</sup>	Ensayo 1	97,1	97,7	96,4	98,4	97,3	96,3	94,1
	Ensayo 2	96,6	96,6	96,2	98,0	96,9	96,3	94,2
	Promedio	96,9	97,1	96,3	98,2	97,1	96,3	94,2
Prueba de ONO (% de N- óxido de oxycodona) <sup>2</sup>		0,02	0,08	0,04	0,03	0,04	0,06	0,26

<sup>1</sup> [Ms = mes(es)]; <sup>2</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.

**Tabla 7.3.1**

		Ejemplo 7.3			
		Enteros (n = 10)		Aplanados (n = 3) (15.000 lbs aplicadas)	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	103		102	104
	Grosor (mm)	3,92		0,61 <sup>1</sup> (15,6)	0,66 <sup>1</sup> (16,8)
	Diámetro (mm)	6,25		15,36 <sup>2</sup>	15,24 <sup>2</sup>
	Resistencia a la rotura (N)	439 <sup>3</sup>			
	Diámetro (mm) tras Resistencia a la rotura	3,80			
Grosor del comprimido medido antes y después de la Prueba con Martillo (mm)		Antes	Después		
		3,90	1,66		
		3,89	1,97		
		3,91	1,56		
		Enteros	Enteros	Aplanados	Aplanados
		SGF	40% EtOH	SGF	40% EtOH
Disolución (% Liberado) (n = 3)	0,5 hr	19	15	26	19
	0,75 hr	25	20	34	25
	1,0 hr	30	25	40	31

	1,5 hr	41	33	51	41
	2,0 hr	50	41	60	50
Enteros					
Disolución (% Liberado) (n = 6)	0,5 hr				
	1 hr		32		
	2 hr		-		
	4 hr		83		
	8 hr		-		
	12 hr		101		
<sup>1</sup> 3 mediciones por comprimido <sup>2</sup> 2 mediciones por comprimido <sup>3</sup> Los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 439 newtons					

**Tabla 7.3.2**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 7.3					
		Condiciones de almacenamiento (°C/% RH) y tiempo de almacenamiento <sup>1</sup>			
		Inicial	1 Ms 40/75	2 Ms 40/75	3 Ms 25/60
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	32	29	30	31
	4 hr	83	76	77	78
	12 hr	101	103	102	103
Prueba de Ensayo (% HCl de oxicodona) <sup>2</sup>	Ensayo 1	99,4	99,4	97,3	101,0
	Ensayo 2	98,8	98,9	100,0	101,0
	Promedio	99,1	99,1	98,6	101,0
Prueba de ONO (% de N-óxido de oxicodona) <sup>2</sup>		0,05	0,01	0,01	0,02
<sup>1</sup> [Ms = mes(es)]; <sup>2</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.					

**Ejemplo 8**

5 [0295] Se elaboraron otros dos comprimidos de clorhidrato de oxicodona de 160 mg (Ejemplos 8.1 y 8.2).

Composiciones:



[0296]

Ingrediente	Ejemplo 8.1		Ejemplo 8.2	
	mg/unidad	%	mg/unidad	%
Clorhidrato de oxicodona	160	25	160	25
Óxido de Polietileno (PM alto, grado 301)	476,8	74,5	284,8	44,5
Óxido de Polietileno (PM bajo, grado N10)	0	0	192	30
Estearato de Magnesio	3,2	0,5	3,2	0,5
Total	640	100	640	100

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se mezclaron en seco HCl de oxicodona y óxido de polietileno en un mezclador Black & Decker Handy Chopper de doble cuchilla, de baja/alta cizalla, con una capacidad de 1,5 tazas durante 30 segundos.
2. Se adicionó y se mezcló estearato de magnesio con la mezcla de la etapa 1 durante otros 30 segundos.
3. Se comprimió la mezcla de la etapa 2 al peso objetivo en una prensa para comprimidos Manesty Tipo F3, de una sola estación, usando una herramienta con forma de cápsula (7,937 x 14,290 mm).
4. Los comprimidos de la etapa 2 se colocaron sobre una bandeja situada en un horno Hotpack, modelo 435304, a 73° C durante 3 horas para curar los comprimidos.

[0297] Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la manipulación indebida (prueba de resistencia a la rotura), se realizaron de la siguiente manera:

[0298] Los comprimidos se sometieron a prueba *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo), a 100 rpm, en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Espectrómetro UV/VIS Agilent, Modelo HP8453, longitud de onda UV a 280 nm, después de haberlos sometido a curado durante 3 horas. Las dimensiones de los comprimidos no curados y curados, y los resultados de la disolución se presentan en la Tabla 8.

[0299] Como prueba adicional de resistencia a la manipulación indebida, los comprimidos curados y no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un Aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia a la rotura. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

[0300] Adicionalmente, los comprimidos se aplanaron con un martillo, aplicando manualmente 10 golpes de martillo, para impartir la manipulación indebida física (prueba con martillo). Los resultados se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8**

		Ejemplo 8.1		Ejemplo 8.2	
		No curados (n = 12)	Curado de 3h (n = 5)	No curados (n = 12)	Curado de 3 hr (n = 10)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	648	648	643	643
	Grosor (mm)	7,07	7,42	7,01	7,20
	Ancho (mm)	7,96	7,97	7,96	7,91
	Resistencia a la rotura (N)	196+ <sup>1</sup> (n = 2)	196+ <sup>1</sup> (n = 1)	196+ <sup>1</sup> (n = 2)	196+ <sup>1</sup> (n = 2)
Disolución	0,5 hr	No probados	9	No	13

(% Liberado)	1 hr		15	probados	21
	2 hr		23		35
	4 hr		38		59
	8 hr		60		89
	12 hr		76		92
Grosor (mm) después de la Prueba con Martillo (10 golpes aplicados manualmente)		Se rompieron fácilmente	-	Se rompieron fácilmente	3.80
<sup>1</sup> El durómetro da un máximo a 20+ Kp equivalente a 196+ newtons (1 Kp = 9,807 newtons), los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.					

**Ejemplo 9**

**[0301]** Se elaboraron y se sometieron a prueba tres ejemplos que comprendían cada uno de ellos 12 mg de clorhidrato de hidromorfona.

5 Composiciones:

**[0302]**

	<b>Ejemplo 9.1</b>	<b>Ejemplo 9.2</b>	<b>Ejemplo 9.3</b>
<b>Comprimido</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>
HCl de hidromorfona	12	12	12
Óxido de Polietileno (PM; aproximadamente 7.000.000; Polyox™ WSR 303)	483	681	829,5
Estearato de Magnesio	5	7	8,5
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>700</b>	<b>850</b>
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	100	100	100
<b>Recubrimiento pelicular</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>	<b>mg / unidad</b>
Estearato de Magnesio	0,100	0,142	0,170
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	15	21	25,5
Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	80	79	80

**[0303]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y el estearato de magnesio a través de una criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

Aproximadamente 25 kg del óxido de polietileno WSR 303

Clorhidrato de hidromorfona

Aproximadamente 25 kg del óxido de polietileno WSR 303

3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.
- 5 4. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.
5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos con la barra I activada.
6. Se cargó el estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
7. Los materiales de la etapa 6 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.
8. La mezcla de la etapa 7 se cargó en recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.
- 10 9. Se comprimió la mezcla de la etapa 8 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 133.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de ½ pulgada.
10. Se cargaron los comprimidos de la etapa 9 en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 80 kg (Ejemplo 9.1 y 9.3) y 79 kg (Ejemplo 9.2).
- 15 11. La velocidad del bombo se fijó a 2 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó ajustando la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 75° C. Los comprimidos se curaron durante 1 hora y 15 minutos en el siguiente intervalo de temperaturas de entrada, 75 a 87° C (Ejemplo 9.1), 75 a 89° C (Ejemplo 9.2) y 75 a 86° C (Ejemplo 9.3).
- 20 12. Al comienzo del enfriamiento, se aumentó la velocidad del bombo a 7 rpm, y el lecho de comprimidos se enfrió usando una temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C, hasta que la temperatura de escape alcanzó entre 30 y 34° C. Durante el proceso de enfriamiento, se adicionó estearato de magnesio al lecho de comprimidos para reducir la pegajosidad de los comprimidos.
13. Se calentó el lecho de comprimidos usando una temperatura del aire de escape para buscar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y se continuó con el mismo hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.
- 25 14. Después de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27°C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y se enfrió el sistema a una temperatura de escape de entre 27 y 30° C.
15. Se descargaron los comprimidos.

**Ejemplo 10**

- 30 **[0304]** Se preparó otro comprimido que comprendía 12 mg de clorhidrato de hidromorfona.

Composición:

**[0305]**

	<b>Ejemplo 10</b>
<b>Comprimido</b>	<b>mg / unidad</b>
HCl de hidromorfona	12
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 7.000.000; Polyox™ WSR 303)	483
Estearato de Magnesio	5
Total	500
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	119,98

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y estearato de magnesio a través de una criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.
  2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:
    - 5 Aproximadamente 60 kg del óxido de polietileno WSR 303
    - Clorhidrato de hidromorfona
  3. Se mezclaron los materiales de la etapa 2 durante 10 minutos con la barra I activada.
  4. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.
  5. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos con la barra I activada.
  - 10 6. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
  7. Los materiales de la etapa 6 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.
  8. Se cargó la mezcla de la etapa 7 dentro de recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.
  9. Se comprimió la mezcla de la etapa 8 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 150.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de ½ pulgada.
  - 15 10. Se cargaron los comprimidos de la etapa 9 dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 92,887 kg.
  11. La velocidad del bombo se fijó a 1,9 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 80° C. Los comprimidos se curaron durante 2 horas en el siguiente intervalo de temperaturas de entrada: 80 – 85° C.
  - 20 12. Al final del curado y principio del enfriamiento, el lecho de comprimidos comenzó a aglomerarse (los comprimidos se pegaron entre sí). Se aumentó la velocidad del bombo hasta 2,8 rpm, pero el lecho de comprimidos se aglomeró totalmente, y no se pudo recuperar para el recubrimiento.
- [0306]** Se supone que se puede evitar la aglomeración de los comprimidos, por ejemplo, al bajar la temperatura de curado, al aumentar la velocidad del bombo, al usar Estearato de Magnesio como agente antiadherente, o al aplicar un subrecubrimiento antes del curado.
- [0307]** Sin embargo, se muestrearon algunos comprimidos antes del enfriamiento para la prueba in vitro, que se realizó de la siguiente manera:
- [0308]** Comprimidos curados se sometieron a prueba in vitro, usando un Aparato 2 USP (paleta) a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Sistema Waters Alliance equipado con una columna Waters Novapak C<sub>18</sub> de 3,9 mm x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo, SDS y tampón fosfato sódico monobásico (pH 2,9). Se realizó la detección con un detector PDA. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1, 2, 4, 8, 12, 18 y 22 horas.

**Tabla 10**

		Aparato 2 USP
Disolución (% Liberado) (n = 6)	1 hr	19
	2 hr	30
	4 hr	48
	8 hr	77
	12 hr	95
	18 hr	103
	22 hr	104

**Ejemplo 11**

**[0309]** Se preparó otro comprimido que comprendía 12 mg de clorhidrato de hidromorfona.

Composición:

**[0310]**

<b>Comprimido</b>	<b>mg / unidad</b>
HCl de hidromorfona	12
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 7.000.000; Polyox™ WSR 303)	681
Estearato de Magnesio	7
<b>Total</b>	<b>700</b>
Tamaño total del lote (kg) (cantidad elaborada)	122,53
<b>Recubrimiento pelicular</b>	<b>mg / unidad</b>
Fórmula Y-5-18024-A del concentrado de recubrimiento pelicular blanco Opadry	21
Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	80

5

**[0311]** Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de hidromorfona y el estearato de magnesio a través de una criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.

2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:

10 Aproximadamente 60 kg del óxido de polietileno WSR 303

Clorhidrato de hidromorfona

3. Se cargó el óxido de polietileno WSR 303 restante en el mezclador en "V" Gemco.

4. Se mezclaron los materiales de la etapa 4 durante 10 minutos, con la barra I activada.

5. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.

15 6. Los materiales de la etapa 5 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.

7. Se cargó la mezcla de la etapa 6 dentro de recipientes de acero inoxidable limpios y tarados.

8. Se comprimió la mezcla de la etapa 7 al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 40 estaciones, a una velocidad de 150.000 tph, usando una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de ½ pulgada.

20 9. Se cargaron los comprimidos de la etapa 8 en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 80.000 kg.

10. La velocidad del bombo se fijó a 1,8 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de escape hasta alcanzar una temperatura de entrada objetivo de aproximadamente 80° C. Los comprimidos se curaron durante 1,25 horas en el siguiente intervalo de temperaturas de entrada: 75 – 85° C.

25 11. Al final del curado y al principio del enfriamiento, el lecho de comprimidos comenzó a aglomerarse (los comprimidos se pegaron entre sí). Se aumentó la velocidad del bombo hasta 10 rpm, y los comprimidos se separaron.

12. La velocidad del bombo continuó a 10 rpm aproximadamente, y el lecho de comprimidos se enfrió usando una temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de entrada de 25° C hasta que la temperatura de escape alcanzó entre 30 y 34° C.

5 13. El lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura del aire de escape, para buscar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de salida se aproximó a 39° C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.

14. Después de completar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de entre 27 y 30° C.

10 15. Se descargaron los comprimidos.

La prueba in vitro se realizó de la siguiente manera:

15 **[0312]** Comprimidos recubiertos se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 2 USP (paleta) a 75 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Sistema Waters Alliance equipado con una columna Waters Novapak C<sub>18</sub> de 3,9 mm x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo, SDS y tampón fosfato sódico monobásico (pH 2,9). La detección se realizó con un detector PDA. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22 y 24 horas. Los resultados se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11**

		Aparato 2 USP
Disolución (% Liberado) (n medio = 6)	1 hr	12
	2 hr	19
	4 hr	29
	8 hr	46
	12 hr	60
	18 hr	76
	22 hr	84
	24 hr	88

**Ejemplo 12**

20 **[0313]** Se elaboraron otros dos ejemplos que comprendían 10 mg de clorhidrato de oxycodona, los cuales incluyen comprimidos con núcleo según se presenta en el Ejemplo 2.3 y que se recubrieron con un recubrimiento de óxido de polietileno para proporcionar un retardo de la liberación.

Composición: Comprimido con núcleo

**[0314]**

Ingrediente	mg / unidad
HCl de oxycodona	10
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox <sup>TM</sup> WSR301)	85
Hidroxipropilcelulosa (Klucel <sup>TM</sup> HXF)	5
Total Núcleo Comprimido	100

25 Composición: Recubrimiento de Compresión sobre Comprimido con Núcleo

[

0315]

	Ejemplo 12.1	Ejemplo 12.2
Ingrediente	mg / unidad	mg / unidad
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR301)	200	100
Comprimido con núcleo	100	100
Peso Total del Comprimido	300	200

Proceso de elaboración:

[0316] Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

- 5 1. Como núcleo de comprimido se usó un comprimido del Ejemplo 2.3.
2. Una prensa de comprimidos Manesty Tipo F 3, de una sola estación, se equipó con una herramienta cóncava estándar y redonda (lisa) de 0,3125 pulgadas.
3. Para el Ejemplo 12.1, se colocaron en la matriz aproximadamente 100 mg de Óxido de Polietileno, se centró el núcleo del comprimido manualmente en la matriz (sobre el lecho de polvo), se colocaron sobre el comprimido en la matriz 100 mg adicionales de Óxido de Polietileno.
- 10 4. Los materiales se comprimieron manualmente, girando la rueda de compresión.
5. Para el ejemplo 12.2, se colocaron aproximadamente 50 mg de Óxido de Polietileno en la matriz, se centró el núcleo del comprimido manualmente en la matriz (sobre el lecho de polvo), se colocaron 50 mg adicionales de Óxido de Polietileno sobre el comprimido en la matriz.
- 15 6. Los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión.
7. Los comprimidos de la etapa 4 y la etapa 6 se colocaron sobre una bandeja situada en un horno Hotpack, modelo 435304, apuntando a los 75 °C durante 3 horas para curar los comprimidos recubiertos por compresión.

Se realizó una prueba in vitro de la siguiente manera:

- 20 [0317] Los comprimidos se sometieron a prueba in vitro, usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C, usando un Aparato USP Espectrómetro UV/VIS Perkin Elmer Lambda 20, UV a 220 nM. Los resultados de la disolución y las dimensiones del comprimido curado recubierto por compresión se presentan en la Tabla 12.

**Tabla 12**

		Ejemplo 12.1		Ejemplo 12.2	
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	304	312	209	210
	Grosor (mm)	5,62	5,73	5,24	5,29
	Diámetro (mm)	9,10	9,10	7,61	7,54
Disolución (% Liberado) (n = 2)	0,5 hr	0		1	
	1 hr	0		15	
	2 hr	1		47	
	4 hr	9		95	
	8 hr	82		96	
	12 hr	97		96	

**Ejemplo 13**

[0318] En el ejemplo 13, usando óxido de polietileno de alto peso molecular se prepararon cinco comprimidos diferentes de 156 mg (Ejemplos 13.1 a 13.5), que incluían 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona.

Composiciones:

5 [0319]

	<b>Ejemplo 13.1</b>	<b>Ejemplo 13.2</b>	<b>Ejemplo 13.3</b>	<b>Ejemplo 13.4</b>	<b>Ejemplo 13.5</b>
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxicodona	10	15	20	30	40
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso total del comprimido con núcleo (mg)	150	150	150	150	150
Tamaño total del lote	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Película de Recubrimiento Opadry	6	6	6	6	6
Peso Total del Comprimido (mg)	156	156	156	156	156
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	8,754	9,447	9,403	9,717	8,902

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se cargó un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I) – 16 cuartos de galón, en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301

10 Clorhidrato de oxicodona

Óxido de polietileno WSR 301 restante

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

3. Se cargó estearato de magnesio dentro del mezclador en "V".

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

15 5. La mezcla de la etapa 4 se cargó en una bolsa de plástico.

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 35.000 thp, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 9/32 pulgadas.

20 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 8,754 kg (Ejemplo 13.1), 9,447 kg (Ejemplo 13.2), 9,403 kg (Ejemplo 13.3), 8,717 kg (Ejemplo 13.4), 8,902 kg (Ejemplo 13.5).



8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.

9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura objetivo de la sonda de 75° C. El punto de inicio de curado (según lo descrito en el método 4) se inició una vez que la temperatura de la sonda indicó aproximadamente 70° C (Ejemplo 13.1 a 68,3° C; Ejemplo 13.2 a 69,9° C, Ejemplos 13.3 y 13.4 a 70,0 °C, y Ejemplo 13.5 a 71,0 °C). Una vez que se alcanzó la temperatura objetivo de la sonda, la temperatura de entrada se ajustó en lo necesario para mantener esta temperatura objetivo de la sonda. Los comprimidos se curaron durante 90 minutos. La velocidad del bombo se aumentó a 12 rpm aproximadamente a los 60 minutos de curado (excepto para el Ejemplo 13.5, la velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm durante todo el curado). Se extrajeron las muestras después de 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos de curado. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 13.1 a 13.5 se presenta en las Tablas 13.1.1 a 13.5.1, y en las Figuras 10 a 14.

10. Al final del curado, se adicionó estearato de magnesio al lecho de comprimidos en movimiento, como agente antiadherente. La cantidad de estearato de magnesio adicionada fue 8,75 g (Ejemplo 13.1), 1,8887 g (Ejemplo 13.2), 1,8808 g (Ejemplo 13.3), 1,7400 g (Ejemplo 13.4) y 1,784 g (Ejemplo 13.5). Se pesó el estearato de magnesio en una bandeja para pesar, y el mismo se aplicó manualmente dispensando (espolvoreando) el polvo sobre el lecho de comprimidos en movimiento. La velocidad del bombo continuó a 12 rpm (Ejemplo 13.5 a 7 rpm), y el lecho de comprimidos se enfrió fijando la temperatura de entrada a 21° C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de < 41° C.

11. Se calentó el lecho de comprimidos usando un ajuste de la entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 43° C, y se continuó con el mismo hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

12. Después de terminar el recubrimiento pelicular, se redujo la velocidad del bombo (3 a 6 rpm), y la temperatura de entrada se fijó a entre 21° y 25° C para enfriar el sistema. El flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente.

13. Se descargaron los comprimidos.

**[0320]** Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura y la medición de la densidad, se realizaron de la siguiente manera:

**[0321]** Comprimidos curados durante 30 minutos y 60 minutos, y comprimidos curados durante 90 minutos y recubiertos se sometieron a prueba *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 3 µm Waters Atlantis dC18, 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico no básico (pH 3,0), con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 12,0 horas. Los resultados de la disolución y las dimensiones del comprimido correspondientes al tiempo y temperatura de curado respectivos se presentan en las Tablas 13.1.2 a 13.5.2.

**[0322]** Comprimidos no curados, comprimidos curados y comprimidos recubiertos, curados, se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 439 newtons, usando un aparato Schleuniger Modelo 6D, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura, o a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza máxima de 196 newtons, usando un Aparato Schleuniger 2E /106 para evaluar la resistencia a la rotura.

**[0323]** La densidad de comprimidos no curados y comprimidos curados para distintos periodos de tiempo (muestras de 30, 60 y 90 minutos) se determinó mediante el principio de Arquímedes, usando una balanza de carga superior Mettler Toledo, Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit de determinación de densidad 33360, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Montar la balanza Mettler Toledo con el Kit de Determinación de Densidad.
2. Llenar un vaso de precipitados de tamaño apropiado (200 ml) con hexano.
3. Pesar el comprimido en aire y registrar el peso como Peso A.
4. Transferir el mismo comprimido sobre la bobina (*coil*) inferior dentro del vaso de precipitados llenado con hexano.
5. Determinar el peso del comprimido en hexano y registrarlo como Peso B.
6. Realizar el cálculo de la densidad de acuerdo con la ecuación

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0,$$

en la que

$\rho$ : Densidad del comprimido

A: Peso del comprimido en aire

B: Peso del comprimido cuando está sumergido en el líquido

$\rho_0$ : Densidad del líquido a una temperatura dada (densidad del hexano a 20° C = 0,660 g/ml (Índice de Merck)

5 7. Registrar la densidad.

Los valores de densidad de los que se informa son valores medios de 3 comprimidos, y todos se refieren a comprimidos no recubiertos.

[0324] Los resultados se presentan en las siguientes Tablas.

**Tabla 13.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.1**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) <sup>2</sup>	Temperatura de la Sonda (°C) <sup>3</sup>	Temperatura de escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Inicio del curado
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	Muestra de 30 min
55	40	81	81,2	74,8	76	
61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,8	
75	60	81	81,1	75	75,9	Muestra de 60 min
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Finalización del curado, muestra de 90 min
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

<sup>1</sup>determinado de acuerdo con el método 4, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada; <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre); <sup>4</sup>temperatura medida en el escape.

**Tabla 13.1.2**

		<b>Ejemplo 13.1</b>			
		<b>No curados (n = 5)</b>	<b>Curado de 30 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 90 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	153	153	152	158
	Grosor (mm)	4,63	4,98	4,89	4,89
	Diámetro (mm)	7,14	7,00	6,98	6,98
	Resistencia a la rotura (N)	80	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	438 <sup>2</sup>
			n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	25 (9,5)	24 (8,4)	27 (7,3)
	2 hr	-	39 (7,7)	39 (8,7)	43 (6,6)
	4 hr	-	62 (7,0)	62 (5,8)	67 (6,8)
	8 hr	-	89 (4,7)	91 (5,0)	92 (2,9)
	12 hr	-	100 (3,3)	100 (3,6)	101 (2,4)
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N. <sup>2</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 438 N.					

**Tabla 13.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.2**

<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Temperatura de entrada fijada (°C)</b>	<b>Temperatura de entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Temperatura de la sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Temperatura de escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	51,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Inicio del curado
31	10	85	85,1	72,4	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	Muestra de 30 min
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	

ES 2 388 591 T3

81	60	81	80,8	75	75,9	Muestra de 60 min
91	70	81	81	74,9	76	
101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Finalización del curado, muestra de 90 min
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

<sup>1</sup>determinado de acuerdo con el método 4, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada; <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup>temperatura medida en el escape.

**Tabla 13.2.2**

		<b>Ejemplo 13.2</b>			
		<b>No curados (n = 5)</b>	<b>Curado de 30 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 90 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	152	153	152	157
	Grosor (mm)	4,69	4,99	4,90	4,84
	Diámetro (mm)	7,14	6,98	6,95	6,95
	Resistencia a la rotura (N)	62	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
			n = 6	n = 6	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	23 (10,6)	22 (8,5)	25 (5,2)
	2 hr	-	38 (10,1)	37 (7,7)	41 (4,6)
	4 hr	-	64 (9,5)	61 (8,1)	65 (3,6)
	8 hr	-	92 (6,8)	90 (4,6)	91 (2,4)
	12 hr	-	100 (3,4)	100 (3,2)	99 (2,9)

<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.

**Tabla 13.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.3:**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) <sup>2</sup>	Temperatura de la sonda (°C) <sup>3</sup>	Temperatura de escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Inicio del curado
23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	Muestra de 30 min
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	Muestra de 60 min
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Finalización del curado, muestra de 90 min
109	-	21	35,5	50	57,5	
121	-	21	22,6	33,8	39,3	

<sup>1</sup>determinado de acuerdo con el método 4, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada; <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 13.3.2**

		Ejemplo 13.3			
		No curados (n = 5)	Curado de 30 min (n = 5)	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 90 min, recubiertos (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	154	154	152	160
	Grosor (mm)	4,56	4,85	4,79	4,77
	Diámetro (mm)	7,13	7,01	6,96	6,98
	Resistencia a la rotura (N)	83	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>

			n = 6	n = 6	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	22 (5,8)	26 (9,2)	23 (5,7)
	2 hr	-	37 (6,4)	42 (8,6)	39 (4,7)
	4 hr	-	61 (6,3)	67 (6,3)	64 (3,7)
	8 hr	-	90 (4,5)	93 (3,3)	92 (2,7)
	12 hr	-	99 (3,1)	101 (2,2)	101 (1,8)

<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.

**Tabla 13.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.4:**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura de entrada fijada (°C)	Temperatura de entrada real (°C) <sup>2</sup>	Temperatura de la sonda (°C) <sup>3</sup>	Temperatura de escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15	-	90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Inicio del curado
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	Muestra de 30 min
56	40	83	82,9	75,1	76,8	
66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	Muestra de 60 min
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Finalización del curado, muestra de 90 min
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 4, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada; <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 13.4.2**

		<b>Ejemplo 13.4</b>			
		<b>No curados (n = 5)</b>	<b>Curado de 30 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 90 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150	151	150	159
	Grosor (mm)	4,43	4,73	4,67	4,68
	Diámetro (mm)	7,13	7,00	6,97	7,00
	Resistencia a la rotura (N)	65	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n = 6	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	29 (3,2)	25 (7,9)	24 (5,5)
	2 hr	-	47 (3,1)	42 (6,7)	41 (5,2)
	4 hr	-	71 (2,4)	67 (5,2)	67 (6,2)
	8 hr	-	92 (2,5)	92 (4,3)	94 (3,2)
	12 hr	-	99 (2,1)	100 (2,8)	101 (2,2)

<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.

**Tabla 13.5.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 13.5:**

<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Temperatura de entrada fijada (°C)</b>	<b>Temperatura de entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Temperatura de la sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Temperatura de escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Inicio del curado
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	Muestra de 30 min
60	40	83	83,2	74,7	76,8	
80	60	83	83,1	75,1	76,5	Muestra de 60 min
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	

110	90	80	80,1	73,6	74,7	Finalización del curado, muestra de 90 min
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 4, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada; <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 13.5.2**

		<b>Ejemplo 13.5</b>				
		<b>No curados (n = 5)</b>	<b>Curado de 30 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 90 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 90 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	156	157	154	153	158
	Grosor (mm)	4,45	4,66	4,57	4,52	4,51
	Diámetro (mm)	7,12	7,06	7,04	7,03	7,08
	Resistencia a la rotura (N)	90	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>
	Diámetro relajado (mm) después de prueba de resistencia a la rotura (Periodo de relajación no menor que 15 min)	-	4,57	4,68	4,69	4,67
				n = 6		n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	28 (5,0)	29 (5,9)	-	26 (1,4)
	2 hr	-	45 (5,2)	45 (5,6)	-	42 (1,4)
	4 hr	-	69 (4,8)	70 (4,4)	-	68 (2,0)
	8 hr	-	93 (4,2)	94 (4,0)	-	94 (4,0)
	12 hr	-	98 (3,9)	102 (5,2)	-	99 (5,1)

<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 438 N.



Tabla 13.6

	Densidad (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>				Cambio de densidad después del curado (%) <sup>2</sup>
	No curados	Curado de 30 min	Curado de 60 min	Curado de 90 min	
Ejemplo 13.1	1,172	1,131	1,134	1,137	-2,986
Ejemplo 13.2	1,174	1,137	1,137	1,140	-2,896
Ejemplo 13.3	1,179	1,151	1,152	1,152	-2,290
Ejemplo 13.4	1,182	1,167	1,168	1,172	-0,846
Ejemplo 13.5	1,222	1,183	1,183	1,187	-2,864

<sup>1</sup> El valor de la densidad es un valor medio de 3 comprimidos medidos; <sup>2</sup> El cambio de densidad después del curado se corresponde con el cambio de densidad observado en % de los comprimidos curados durante 90 min en comparación con los comprimidos no curados.

## Ejemplo 14

5 [0325] En el Ejemplo 14, se prepararon cinco comprimidos distintos de 156 mg (Ejemplos 14.1 a 14.5), que incluían 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular, en un tamaño más grande de lote, comparado con el Ejemplo 13.

Composiciones:

## [0326]

	Ejemplo 14.1	Ejemplo 14.2	Ejemplo 14.3	Ejemplo 14.4	Ejemplo 14.5
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de Oxicodona	10	15	20	30	40
Óxido de Polietileno (PM: aprox. 4,000,000; Polyox <sup>TM</sup> WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	150	150	150	150	150
Tamaño total del lote	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento de Película Opadry	6	6	6	6	6
Peso Total del Comp. (mg)	156	156	156	156	156
Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	97,480	98,808	97,864	99,511	98,788

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

## ES 2 388 591 T3

1. El estearato de magnesio se pasó a través de una criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia un recipiente aparte adecuado.
2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301
- 5 Clorhidrato de oxicodona  
Óxido de polietileno WSR 303 restante
3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.
4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
5. Los materiales de la etapa 4 se mezclaron durante 3 minutos con la barra I desactivada.
- 10 6. La mezcla de la etapa 5 se cargó en recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.
7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió al peso objetivo en una prensa para comprimidos de 40 estaciones a 135.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar redonda y cóncava de 9/32 pulgadas.
8. Se cargaron los comprimidos de la etapa 7 en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 97,480 kg (Ejemplo 14.1), 98,808 kg (Ejemplo 14.2), 97,864 kg (Ejemplo 14.3), 99,511 kg (Ejemplo 14.4) y 98,788 kg (Ejemplo 14.5).
- 15 9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm, y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura del aire de entrada de 75° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de entrada objetivo durante 1 hora (Ejemplos 14.1 a 14.5). El punto de inicio usado para determinar el tiempo de curado de acuerdo con el método 1 fue el punto en el que la temperatura de entrada alcanzó la temperatura objetivo de 75° C. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 14.1 a 14.5 se presenta en las Tablas 14.1.1 a 14.5.1 y en las Figuras 15 a 19.
- 20 10. La velocidad del bombo continuó a 7 rpm para los Ejemplos 14.2, 14.4 y 14.5. Se aumentó la velocidad del bombo hasta 10 rpm para el Ejemplo 14.1 y hasta 8 rpm para el Ejemplo 14.3. Para los Ejemplos 14.2 a 14.5, se adicionaron 20 mg de estearato de magnesio como agente antiadherente. El lecho de comprimidos se enfrió bajando lentamente la temperatura de escape fijada (Ejemplo 14.1) o ajustando inmediatamente la temperatura de escape fijada a 25° C (Ejemplo 14.2) ó 30 °C (Ejemplos 14.3 a 14.5), hasta que se alcanzó una temperatura de escape específica de 30 a 34° C.
- 25 11. El lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura del aire de escape para dirigirse hacia una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 39° C, y se continuó hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 4%.
- 30 12. Después de terminar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y el sistema se enfrió a una temperatura de escape de entre 27 y 30° C.
13. Se descargaron los comprimidos.
- 35 **[0327]** Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura y pruebas de estabilidad, se realizaron como se describe a continuación:  
**[0328]** Comprimidos curados durante 1 hora y recubiertos se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, en una columna de 3µm, Waters Atlantis dC18, de 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico no básico (pH 3,0), con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 12,0 horas. Los resultados de la disolución y las dimensiones de los comprimidos correspondientes al tiempo y la temperatura respectivos de curado se presentan en las Tablas 14.1.2 a 14.5.2.
- 40 **[0329]** Comprimidos no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un Aparato Schleuniger 2E / 106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.
- 45 **[0330]** Comprimidos recubiertos, curados se sometieron a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos de 100 unidades en distintas condiciones de almacenamiento (25° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un cierto periodo de tiempo y, posteriormente, sometiendo los comprimidos a prueba *in vitro*, según se

ha descrito anteriormente. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento; los instantes de tiempo del muestreo con respecto a la prueba de disolución incluyen 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 y 12,0 horas.

5 **[0331]** Comprimidos recubiertos, curados, se sometieron a una prueba adicional de estabilidad, almacenándolos en frascos de 100 unidades en distintas condiciones de almacenamiento (25°C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un cierto periodo de tiempo y, posteriormente sometiéndolos a la prueba de ensayo para determinar el contenido de HCl deoxicodona en las muestras de los comprimidos. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento, incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ensayo, se extrajo clorhidrato de oxicodona de dos conjuntos de diez comprimidos cada uno, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 1000 mL hasta la dispersión completa de todos los comprimidos o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm, Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0, con detección UV a 280 nm.

20 **[0332]** Comprimidos recubiertos, curados, se sometieron a una prueba adicional de estabilidad, almacenándolos en frascos de 100 unidades en distintas condiciones de almacenamiento (25° C/60% de humedad relativa ó 40° C/75% de humedad relativa) durante un cierto periodo de tiempo y, posteriormente sometiéndolos a la prueba de N-óxido de oxicodona (ONO), para determinar el contenido del producto de degradación N-óxido de oxicodona y productos de degradación desconocidos en porcentaje en peso, con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), un mes, dos meses, tres meses y seis meses de almacenamiento. En la prueba de ONO, el clorhidrato de oxicodona y sus productos de degradación se extrajeron de un conjunto de diez comprimidos, con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante, en un matraz aforado de 1000 mL hasta la dispersión completa de todos los comprimidos o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C, usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0, con detección UV a 206 nm.

30 **[0333]** La densidad de los comprimidos no curados, comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos se determinó según se describe para el Ejemplo 13.

**[0334]** Los resultados se presentan en las siguientes Tablas.

**Tabla 14.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.1**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	-	-	-	7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	
<b>36</b>	<b>0</b>	<b>75,0</b>	<b>65</b>	<b>65</b>	<b>7</b>	Inicio del curado, muestra de 0 min
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67		
51	15	72,2			7	muestra de 15 min
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	muestra de 30 min

76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	muestra de 45 min
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
<b>96</b>	<b>60</b>	<b>71,0</b>	<b>69</b>	<b>69</b>	<b>8</b>	<b>Finalización del curado, muestra de 60 min, no se usó Estearato de Mg, comienza el enfriamiento, flujo de comprimidos pegajoso</b>
101	-	62,0			8	Comienzan a formarse grumos en el flujo de comprimidos
104	-	59,2			9	Flujo muy grumoso (lecho de comprimidos "laminándose")
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Flujo de comprimidos todavía levemente grumoso, pero mejor
110	-	53,2			8	Flujo de comprimidos vuelve a ser normal
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 14.1.2**

		<b>Ejemplo 14.1</b>		
		<b>No curados</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	158
	Grosor (mm)	4,42 (n = 5)	4,71	4,75
	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,05	7,07
	Resistencia a la rotura (N)	68 (n = 100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	25
	2 hr	-	-	42
	4 hr	-	-	67
	8 hr	-	-	94

ES 2 388 591 T3

	12 hr	-	-	101
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				

**Tabla 14.1.3**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.1, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	25	24	24	23	23
	2 hr	42	40	38	38	39
	4 hr	67	64	61	61	64
	8 hr	94	90	87	89	90
	12 hr	101	99	94	100	97
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	9,8	9,8	9,8	9,8	9,7
	Ensayo 2	9,8	9,9	9,8	9,9	9,8
	Promedio	9,8	9,8	9,8	9,9	9,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos de degradación totales (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.						

**Tabla 14.1.4**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.1, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	25	25	25	24	23
	2 hr	42	-	41	38	39
	4 hr	67	66	63	62	64
	8 hr	94	-	89	88	90
	12 hr	101	100	96	98	96
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	9,8	9,8	9,7	9,6	9,8
	Ensayo 2	9,8	10,0	9,7	9,8	9,8
	Promedio	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
	N-óxido de oxicodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

	desconocidos (%) <sup>1</sup>					
	Productos de degradación totales (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl deoxicodona.						

**Tabla 14.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.2**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	18	50	20	7	Se carga el bombo, comienza a calentarse
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0		
8	-	67,7	51,0	50,5	7	Ajustando lentamente el escape fijado
10	-	71	56	55		
<b>14</b>	<b>0</b>	<b>75,0</b>	<b>61,7</b>	<b>61,9</b>	<b>7</b>	<b>Inicio curado, muestra 0 min</b>
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Entrada alta, a continuación cayó a 71 °C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
<b>29</b>	<b>15</b>	<b>70,6</b>	<b>66,1</b>	<b>65,5</b>	<b>7</b>	<b>muestra de 15 min</b>
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	
39	25	75,9	67,0	67,3	7	
<b>44</b>	<b>30</b>	<b>73,3</b>	<b>67,0</b>	<b>67,4</b>	<b>7</b>	<b>muestra de 30 min</b>
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Algunos comprimidos se pegan en los brazos de soporte del bombo, sin adherencia permanente
<b>59</b>	<b>45</b>	<b>74,3</b>	<b>68,0</b>	<b>67,9</b>	<b>7</b>	<b>muestra de 45 min</b>
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
<b>74</b>	<b>60</b>	<b>73,0</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>7</b>	<b>Finalización del curado, muestra 60 min, se adicionan 20 g de Estearato de Mg, flujo de comprimidos levemente pegajoso (basándose en el</b>

						flujo en cascada visual), el flujo mejoró inmediatamente tras adicionar estearato de Mg
75	-	73	25	68	7	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	
<sup>1</sup> determinado según el método 1, <sup>2</sup> temp. medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 14.2.2**

		Ejemplo 14.2		
		No curados	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubiertos (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	156
	Grosor (mm)	4,38 (n = 5)	4,68	4,70
	Diámetro (mm)	7,13 (n = 5)	7,07	7,09
	Resistencia a la rotura (N)	70 (n = 100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	23
	2 hr	-	-	39
	4 hr	-	-	64
	8 hr	-	-	93
	12 hr	-	-	100
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				

**Tabla 14.2.3**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.2, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	23	24	26	22	24
	2 hr	39	40	41	37	40
	4 hr	64	65	65	61	65

	8 hr	93	91	90	90	91
	12 hr	100	100	97	99	99
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxycodona)	Ensayo 1	14,6	14,9	14,6	14,7	14,8
	Ensayo 2	14,8	14,9	14,7	14,8	14,9
	Promedio	14,7	14,9	14,7	14,7	14,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxycodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos de degradación totales (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.						

**Tabla 14.2.4**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.2, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	23	25	26	22	24
	2 hr	39	41	42	36	40
	4 hr	64	66	66	58	65
	8 hr	93	94	92	87	91
	12 hr	100	102	97	97	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxycodona)	Ensayo 1	14,6	14,8	14,7	14,6	14,9
	Ensayo 2	14,8	14,8	14,7	14,5	14,7
	Promedio	14,7	14,8	14,7	14,5	14,8
Pruebas de productos de degradación	N-óxido de oxycodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos de degradación totales (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.						



**Tabla 14.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.3**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	17,1	50	18	7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
<b>15</b>	<b>0</b>	<b>75,0</b>	<b>61,6</b>	<b>61,9</b>	<b>7</b>	<b>Inicio del curado, muestra de 0 min</b>
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	Entrada alta
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	<b>muestra de 15 min</b>
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	<b>muestra de 30 min</b>
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	<b>muestra de 45 min</b>
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Algunos comprimidos (1-4) se pegan en los brazos de soporte del bombo, buen flujo de comprimidos
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
<b>75</b>	<b>60</b>	<b>77,0</b>	<b>70,5</b>	<b>70,8</b>	<b>8</b>	<b>Finalización del curado, muestra de 60 min</b> , se adicionan 20 g de Estearato de Mg, flujo de comprimidos mejoró inmediatamente
76	-	76	30	71	8	
79	-	43,9	30	60,6	8	
85	-	31,1	30	54,1	8	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	Sin adherencia

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 14.3.2**

		<b>Ejemplo 14.3</b>		
		<b>No curados</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	156
	Grosor (mm)	4,38 (n = 5)	4,69	4,67
	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,08	7,10
	Resistencia a la rotura(N)	64 (n = 100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	24
	2 hr	-	-	41
	4 hr	-	-	66
	8 hr	-	-	92
	12 hr	-	-	98
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				

**Tabla 14.3.3**

<b>Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.3, almacenamiento a 25 °C/60 % RH</b>						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	25	22	24	21
	2 hr	41	42	38	40	38
	4 hr	66	69	61	66	63
	8 hr	92	96	89	91	88
	12 hr	98	102	97	99	96
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxycodona)	Ensayo 1	19,6	19,4	19,5	19,4	19,8
	Ensayo 2	19,4	19,3	19,4	19,4	19,4
	Promedio	19,5	19,4	19,4	19,4	19,6
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxycodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.						

**Tabla 14.3.4**

<b>Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.3, almacenamiento a 40 °C/75 % RH</b>						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	27	24	23	22
	2 hr	41	44	40	39	40
	4 hr	66	70	63	63	65
	8 hr	92	94	90	89	90
	12 hr	98	102	98	98	98
Prueba de ensayo (mg de HCl de oxycodona)	Ensayo 1	19,6	19,3	19,6	19,3	19,7
	Ensayo 2	19,4	19,3	19,7	19,4	19,4
	Promedio	19,5	19,3	19,6	19,4	19,6
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxycodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.

**Tabla 14.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.4**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. del lecho (°C) <sup>3</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. escape real (°C) <sup>4</sup>	Comentarios <sup>5</sup>
0						Se carga el bombo, comienza a calentarse
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
5		66,7	49,9	50,0	48,0	
<b>10</b>	<b>0</b>	<b>75,0</b>	<b>60,5</b>	<b>60,0</b>	<b>59,0</b>	<b>Inicio del curado, muestra de 0 min</b>
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
<b>24</b>	<b>15</b>	<b>69,2</b>	<b>66,7</b>	<b>65,7</b>	<b>64,9</b>	<b>muestra de 15 min</b>
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	

<b>39</b>	<b>30</b>	<b>76,5</b>	<b>70,2</b>	<b>67,7</b>	<b>67,7</b>	<b>muestra de 30 min</b>
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	Algunos comprimidos se pegan en los
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	brazos de soporte del bombo, sin adherencia permanente
49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	
52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
<b>54</b>	<b>45</b>	<b>79,1</b>	<b>72,1</b>	<b>70,0</b>	<b>69,5</b>	<b>muestra de 45 min</b>
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
<b>69</b>	<b>60</b>	<b>74,0</b>	<b>74,5</b>	<b>71,7</b>	<b>71,3</b>	<b>Finalización del curado, muestra de 60 min, se adicionan 20 g de estearato de Mg, comienza a enfriarse, flujo de comprimidos levemente pegajoso (basándose en el flujo en cascada visual), algunos comprimidos se pegan en los brazos de soporte, flujo/cascada mejoró inmediatamente después de adicionar estearato de Mg</b>
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	Flujo de comprimidos normal observado durante el enfriamiento
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	
79	-	33,2	56,4	30,0	54,6	
84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada,  
<sup>3</sup> temperatura del lecho de comprimidos, es decir, temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada, medidas con una pistola de IR, <sup>4</sup> temperatura medida en el escape, <sup>5</sup> la velocidad del bombo fue 7 rpm durante todo el proceso de curado.

**Tabla 14.4.2**

		<b>Ejemplo 14.4</b>		
		<b>No curados</b>	<b>Curado de 60 min (n = 5)</b>	<b>Curado de 60 min, recubiertos (n = 5)</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	157
	Grosor (mm)	4,34 (n = 5)	4,60	4,63
	Diámetro (mm)	7,14 (n = 5)	7,09	7,14
	Resistencia a la rotura(N)	61 (n = 100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>

				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	22
	2 hr	-	-	39
	4 hr	-	-	66
	8 hr	-	-	94
	12 hr	-	-	100
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				

**Tabla 14.4.3**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.4, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	22	23	24	24	23
	2 hr	39	39	39	41	40
	4 hr	66	64	63	68	65
	8 hr	94	91	88	93	91
	12 hr	100	98	96	99	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxycodona)	Ensayo 1	28,8	28,8	28,4	28,8	29,2
	Ensayo 2	29,1	29,0	28,8	28,8	29,2
	Promedio	29,0	28,9	28,6	28,8	29,2
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxycodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona.						

5

**Tabla 14.4.4**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.4, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución	1 hr	22	26	24	24	24

ES 2 388 591 T3

(% Liberado) (n = 6) SGF	2 hr	39	44	41	41	41
	4 hr	66	70	64	67	67
	8 hr	94	93	88	92	93
	12 hr	100	99	96	98	98
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	28,8	29,3	28,2	29,0	28,4
	Ensayo 2	29,1	29,3	28,1	28,9	28,6
	Promedio	29,0	29,3	28,1	28,9	28,5
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxicodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxicodona.						

**Tabla 14.5.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 14.5**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. del lecho (°C) <sup>3</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) <sup>4</sup>	Comentarios <sup>5</sup>
0	-	16,6	30	60,0	19,7	Se carga el bombo, se comienza a calentar
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	61,0	60,8	
<b>17</b>	<b>0</b>	<b>75,0</b>	<b>65,3</b>	<b>63,0</b>	<b>62,5</b>	<b>Inicio del curado, muestra de 0 min</b>
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
<b>32</b>	<b>15</b>	<b>83,1</b>	<b>70,8</b>	<b>70,0</b>	<b>68,7</b>	<b>muestra de 15 min</b>
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	

ES 2 388 591 T3

42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Flujo y cascada de comprimidos, buenos
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
<b>47</b>	<b>30</b>	<b>82,7</b>	<b>77,6</b>	<b>72,2</b>	<b>74,1</b>	<b>muestra de 30 min</b>
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	71,2	73,8	72,2	71,4	Flujo de comprimidos levemente pegajoso, 1-2 comprimidos se pegan en los brazos de soporte
56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	
<b>62</b>	<b>45</b>	<b>75,4</b>	<b>75,3</b>	<b>72,2</b>	<b>72,9</b>	<b>muestra de 45 min</b>
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Flujo de comprimidos levemente pegajoso, 1-2 comprimidos se pegan en los brazos de soporte (sin adherencia permanente)
69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
<b>77</b>	<b>60</b>	<b>73,9</b>	<b>74,9</b>	<b>72,2</b>	<b>72,2</b>	<b>Finalización del curado, muestra de 60 min, se adicionan 20 g de estearato de Mg, flujo/cascada mejoraron inmediatamente, se comienza a enfriar, sin adherencia en los brazos de soporte del bombo</b>
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Enfriamiento
-	-	-	-	30,0	-	2 comprimidos se pegan en los brazos de soporte (sin adherencia permanente)
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Los comprimidos aún parecen saltar, no se observa adherencia
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Flujo de comprimidos normal observado durante el periodo de enfriamiento. Se continúa con el enfriamiento hasta temperatura de escape de 30-34°C, para
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	
91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	
97	-	-	~29	30,0	-	Parte superior del lecho 30,3°C, parte inferior del lecho 28,5 °C

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada,  
<sup>3</sup> temperatura del lecho de comprimidos, es decir, temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada, medida con una pistola de IR, <sup>4</sup> temperatura medida en el escape, <sup>5</sup> la velocidad del bombo fue 7 rpm durante todo el proceso de curado.

**Tabla 14.5.2**

		Ejemplo 14.5		
		No curados	Curado de 60 min (n = 5)	Curado de 60 min, recubiertos (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	155
	Grosor (mm)	4,30 (n = 5)	4,49	4,52
	Diámetro (mm)	7,15 (n = 5)	7,10	7,15
	Resistencia a la rotura(N)	55 (n = 110)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	-	24
	2 hr	-	-	41
	4 hr	-	-	68
	8 hr	-	-	93
	12 hr	-	-	98
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				

**Tabla 14.5.3**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.5, almacenamiento a 25 °C/60 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	25	27	23	25
	2 hr	41	43	44	40	43
	4 hr	68	69	69	66	69
	8 hr	93	94	93	89	92
	12 hr	98	98	97	96	96
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxicodona)	Ensayo 1	37,8	38,4	36,9	37,6	39,2
	Ensayo 2	37,9	37,6	36,5	38,1	39,2
	Promedio	37,8	38,0	36,7	37,9	39,2



Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxidodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxidodona.						

**Tabla 14.5.4**

Pruebas de estabilidad Ejemplo 14.5, almacenamiento a 40 °C/75 % RH						
		Tiempo de almacenamiento				
		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Disolución (% Liberado) (n = 6) SGF	1 hr	24	26	27	25	25
	2 hr	41	-	45	42	43
	4 hr	68	71	72	68	69
	8 hr	93	-	95	93	92
	12 hr	98	97	98	99	95
Prueba de Ensayo (mg de HCl de oxidodona)	Ensayo 1	37,8	38,3	37,3	37,6	37,9
	Ensayo 2	37,9	38,6	36,9	37,6	38,1
	Promedio	37,8	38,5	37,1	37,6	38,0
Prueba de productos de degradación	N-óxido de oxidodona (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada uno de los desconocidos (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Productos totales de degradación (%) <sup>1</sup>	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxidodona.						

**Tabla 14.6**

	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )			Cambio de densidad después del curado (%)	Cambio de densidad después del curado y recubrimiento (%)
	No curados	Curados	Curados y Recubiertos		
Ejemplo 14.1	1,186	1,145	1,138	-3,457	-4,047
Ejemplo 14.2	1,184	1,152	1,129	-2,703	-4,645
Ejemplo 14.3	1,183	1,151	1,144	-2,705	-3,297
Ejemplo 14.4	1,206	1,162	1,130	-3,648	-6,302

Ejemplo 14.5	1,208	1,174	1,172	-2,815	-2,980
--------------	-------	-------	-------	--------	--------

**Ejemplo 15**

5 **[0335]** En el Ejemplo 15, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular. Una formulación con un peso de comprimido de 234 mg (Ejemplo 15.1), con 60 mg de HCl de oxicodona y otra formulación con un peso de comprimido de 260 mg (Ejemplo 15.2), con 80 mg de HCl de oxicodona.

Composiciones:

**[0336]**

	<b>Ejemplo 15.1</b>	<b>Ejemplo 15.2</b>
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxicodona	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR- 301)	162,75	167,5
Estearato de Magnesio	2,25	2,50
Peso total del comprimido con núcleo (mg)	225	250
Tamaño total del lote	10 kg	10 kg
<b>Recubrimiento</b>		
	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento pelicular Opadry	9	10
Peso total del comprimido (mg)	234	260
Tamaño del lote de recubrimiento (kg)	8,367	8,205

- 10 Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:
1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos de galón, se cargó en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301  
Clorhidrato de oxicodona (filtrado a través de un tamiz de malla 20)  
Óxido de polietileno WSR 301 restante.
  - 15 2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.
  3. Se cargó estearato de magnesio dentro del mezclador en "V" (filtrado a través de un tamiz de malla 20).
  4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.
  5. La mezcla de la etapa 4 se cargó en una bolsa de plástico (nota: se prepararon dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kg de mezcla de comprimido para la compresión).
  - 20 6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 35.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. Se tomó una muestra de los núcleos de los comprimidos.
  7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga de bombo de 8,367 kg (Ejemplo 15.1) y 8,205 kg (Ejemplo 15.2).

8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en cascada.
9. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72° C. El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72° C. La temperatura de entrada se ajustó en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Los comprimidos se curaron durante 15 minutos. La velocidad del bombo se mantuvo a 10 rpm. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 15.1 y 15.2 se presenta en las Tablas 15.1.1 y 15.2.1.
10. La velocidad del bombo continuó a 10 rpm. La temperatura de entrada se fijó a 22° C, y el lecho de comprimidos se enfrió hasta alcanzar una temperatura de escape de 30,0° C. Se tomó una muestra de los comprimidos curados a la Finalización del enfriamiento.
11. Se calentó el lecho de comprimidos usando un ajuste de entrada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 41 °C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%. La velocidad del bombo se aumentó hasta 20 rpm durante el recubrimiento pelicular.
12. Después de finalizar el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo y la temperatura de entrada se fijó a 22° C, el flujo de aire se mantuvo en lo fijado actualmente, y el sistema se enfrió a una temperatura de escape < 30° C. Se tomó una muestra de comprimidos curados/recubiertos.
13. Se descargaron los comprimidos.
- [0337]** Las pruebas *in vitro*, incluyendo las pruebas de resistencia a la rotura, se realizaron de la siguiente manera:
- [0338]** Comprimidos con núcleo (no curados), comprimidos curados durante 15 minutos y comprimidos curados/recubiertos se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse en la base del eje) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; y 16,0 horas.
- [0339]** Comprimidos con núcleo (no curados), comprimidos curados durante 15 minutos y comprimidos curados/recubiertos se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.
- [0340]** Las dimensiones y los resultados de la disolución de los comprimidos se presentan en las Tablas 15.1.2 a 15.2.2.

**Tabla 15.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 15.1**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22 a 85	47,4	-	26,4	Comienza el calentamiento
10	-	85	81,3	66,3	62,0	
20	-	85	84,8	73,7	70,4	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
25,5	0	85 a 74	85,0	75,1	72,0	Inicio del curado: 74° C entrada fijada demasiado baja, el escape cayó a 70,9° C, reinicializar entrada a 80°C
30,5	5	80	80,0	73,6	71,9	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
35,5	10	75	75,8	72,2	73,3	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
40,5	15	73 a 22	72,8	70,6	71,9	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, comienza el enfriamiento

60	-	22	21,5	27,9	31,4	
61	-	22	22,0	27,2	29,7	Finalización del enfriamiento, sin adherencia observada durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos, se toma muestra de comprimido curado
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida a la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 15.1.2**

		Ejemplo 15.1		
		No curados	Curado de 15 min	Recubiertos
		n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado)  SGF	1 hr	28	28	24
	2 hr	44	44	41
	4 hr	69	69	67
	6 hr	85	85	84
	8 hr	95	95	93
	12 hr	102	102	99
	16 hr	104	103	102

**Tabla 15.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 15.2**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22 a 80	23,3	27,7	25,5	Comienza el calentamiento
10	-	80	77,0	62,2	60,4	
20	-	80	80,0	70,1	68,4	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
30	-	80	80,1	72,5	70,6	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
35	0	80	79,9	73,6	72,0	Inicio del curado; buen flujo de comprimidos, sin adherencia
38	3	-	-	-	72,7	Temp. de escape máxima
40	5	74	73,5	71,8	72,3	
45	10	74	73,9	71,9	72,3	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
50	15	74 a 22	74,2	72,0	72,4	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
71	-	22	21,7	28,4	30,0	Final enfriamiento, sin adherencia observada durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos, se toma muestra de

						comprimido curado
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida a la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 15.2.2**

		Ejemplo 15.2		
		No curados (n = 25)	Curado de 15 min (n = 5)	Recubiertos (n = 5)
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	254	250	257
	Grosor (mm)	4,20	4,28	4,29
	Resistencia a la rotura (N)	92	196 <sup>1</sup>	196 <sup>2</sup>
		n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado)  SGF	1 hr	26	28	25
	2 hr	43	42	39
	4 hr	65	67	64
	6 hr	83	83	82
	8 hr	92	94	92
	12 hr	101	102	100
	16 hr	104	103	102
<sup>1</sup> fuerza máxima del durómetro, los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N.				
<sup>2</sup> Cuatro de los comprimidos no se rompieron cuando se sometieron a la fuerza máxima de 196 N, un comprimido presentó una resistencia a la rotura de 185 N (promedio de la muestra, n = 5, 194 N).				

**Ejemplo 16**

- 5 [0341] En el Ejemplo 16, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxycodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular. Una formulación a un peso de comprimido de 234 mg (Ejemplo 16.1) con 60 mg de HCl de oxycodona, y otra formulación a un peso de comprimido de 260 mg (Ejemplo 16.2) con 80 mg de HCl de oxycodona. Las formulaciones se elaboraron con un tamaño de lote más grande comparado con el Ejemplo 15.

Composiciones:

- 10 [0342]

	Ejemplo 16.1	Ejemplo 16.2
Ingrediente	mg/unidad	mg/unidad
HCl de oxycodona	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR- 301, LEO)	162,75	167,5
Estearato de magnesio	2,25	2,50

Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	225	250
Tamaño Total del Lote	100 kg	100 kg
<b>Recubrimiento</b>		
	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento pelicular Opadry	9	10
Peso Total del Comprimido (mg)	234	260
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	94,122	93,530

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Se pasó el HCl de oxicodona y el estearato de magnesio a través de una criba Sweco, equipada con un tamiz de malla 20, hacia recipientes independientes adecuados.
  - 5 2. Se cargó un mezclador en "V" Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301  
Clorhidrato de oxicodona  
Óxido de polietileno WSR 301 restante
  3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.
  - 10 4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V" Gemco.
  5. Los materiales de la etapa 4 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I desactivada.
  6. La mezcla de la etapa 5 se cargó dentro de recipientes de acero inoxidable, limpios y tarados.
  7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió al peso objetivo en una prensa para comprimidos de 40 estaciones a una velocidad de 135.000 tph, usando una herramienta grabada estándar, redonda y cóncava de 3/8 pulgadas, y una fuerza de compresión de 16,5 kN para el Ejemplo 16.1, y una fuerza de compresión de 16,0 kN para el Ejemplo 16.2. Se tomó una muestra de comprimidos con núcleo.
  - 15 8. Se cargaron comprimidos de la etapa 7 dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas, a una carga de 94,122 kg (Ejemplo 16.1), y 93,530 kg (Ejemplo 16.2).
  9. La velocidad del bombo se fijó a 7 rpm y se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura de escape de 72° C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72° C. Se curaron los comprimidos a la temperatura de escape objetivo durante 15 minutos. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 16.1 y 16.2 se presenta en las Tablas 16.1.1 y 16.2.1.
  - 20 10. La velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm. La temperatura de escape se fijó a 25° C y el lecho de comprimidos se enfrió hasta alcanzar una temperatura de escape de 30° C.
  - 25 11. El lecho de comprimidos se calentó usando un ajuste del escape de entre 30° y 38° C. Se inició el recubrimiento pelicular una vez que la temperatura de escape alcanzó 40° C, y se continuó con el mismo hasta alcanzar la ganancia de peso objetivo del 4%. La velocidad del bombo se mantuvo a 7 rpm durante el recubrimiento pelicular.
  12. Después de finalizar el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo a 1,5 rpm, y la temperatura de escape se fijó a 27° C, se mantuvo el flujo de aire en lo fijado actualmente y el lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape < 30° C.
  - 30 13. Se descargaron los comprimidos.
- [0343]** Se realizaron de la siguiente manera pruebas *in vitro*, incluyendo pruebas de resistencia a la rotura:
- [0344]** Comprimidos recubiertos se sometieron a prueba *in vitro*, usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del eje) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron muestras mediante

cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

5 **[0345]** Comprimidos no curados se sometieron a pruebas de peso, grosor y dureza en línea mediante un Controlador de Peso Key (*Key Checkweigher*).

**[0346]** Las dimensiones y los resultados de disolución de los comprimidos se presentan en las Tablas 16.1.2 a 16.2.2.

**Tabla 16.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 16.1**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada (°C) <sup>2</sup>	Pistola de IR (°C) <sup>3</sup>	Escape fijado (°C)	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	34	32	65	24	Se comienza a calentar
5	-	82	54	65	49	
10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Inicio del curado
26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	
37	16	80	77	72 a 25	73	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, se empieza a enfriar
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Finalización del enfriamiento, no se observó adherencia durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando una pistola de IR, <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 16.1.2**

		Ejemplo 16.1	
		No curados (n = 70)	Recubiertos
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	224,6	-
	Grosor (mm)	3,77	-
	Resistencia a la rotura (Kp)	5,7	-
			n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	24
	2 hr	-	41
	4 hr	-	67
	8 hr	-	93
	12 hr	-	99

**Tabla 16.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 16.2**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada (°C) <sup>2</sup>	Pistola de IR (°C) <sup>3</sup>	Escape fijado (°C)	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	26	22	20	23	
2	-	-	-	20 a 65	-	Comienza el calentamiento
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13,5	-	90	-	66	66	
14,5	-	89	-	67	67	
16,5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	
21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Inicio del curado
24	2	90	81	70	75	
24,5	2,5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	



ES 2 388 591 T3

26	4	90	-	72	78	
27,5	5,5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	
37	15	81	76	72 a 25	72	Finalización del curado, buen flujo de comprimidos, sin adherencia, comienza el enfriamiento
42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Finalización del enfriamiento, sin adherencia observada durante el enfriamiento, buen flujo de comprimidos

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando una pistola de IR, <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 16.2.2**

		Ejemplo 16.2	
		No curados (n = 60)	Recubiertos
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250,8	-
	Grosor (mm)	4,05	-
	Resistencia a la rotura (Kp)	6,8	-
			n = 6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	22
	2 hr	-	37
	4 hr	-	62
	8 hr	-	89
	12 hr	-	97

**Ejemplo 17**

5 **[0347]** En el Ejemplo 17, se prepararon dos formulaciones de comprimidos de HCl de oxicodona que contenían 60 mg de HCl de oxicodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular. El ejemplo 17.1 tiene la misma formulación que se presenta en el Ejemplo 15.1. La segunda formulación (Ejemplo 17.2) contiene un 0,1 % de hidroxitolueno butilado. Cada formulación de los comprimidos se curó a la temperatura de escape objetivo de 72° C y 75° C durante 15 minutos, seguido de un recubrimiento pelicular, y a continuación una etapa de curado adicional a la temperatura de escape objetivo durante 30 minutos.

Composiciones:

**[0348]**

	<b>Ejemplo 17.1</b>	<b>Ejemplo 17.2</b>
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxicodona	60	60
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR-301)	162,75	162,525
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0	0,225
Estearato de magnesio	2,25	2,25
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	225	225
Tamaño Total del Lote	5 kg	10 kg
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento pelicular Opadry	9	9
Peso Total del Comprimido (mg)	234	234
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	2 kg a 72°C	6 kg a 72°C
	2 kg a 75°C	2 kg a 75°C

10

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos de galón, se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxicodona (filtrado a través de un tamiz de malla 20)

15 Óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.

3. El estearato de magnesio se cargó dentro del mezclador en "V".

4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

20 5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa de plástico (nota: se prepararon dos mezclas de 5 kg para el Ejemplo 17.2 con el fin de proporcionar 10 kg de mezcla de comprimidos para la compresión).

6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones a una velocidad de 30.000 tph, usando una herramienta (grabada) estándar, cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. El Ejemplo 17.1 se comprimió con una fuerza de compresión a 12 kN, y el Ejemplo 17.2 a 6 kN, 12 kN y 18 kN.

25 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 15 pulgadas (para un tamaño de lote de 2 Kg) o de 24 pulgadas (para un tamaño de lote de 6 kg).

8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos, de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en cascada.
9. La velocidad del bombo se fijó a 7 ó 10 rpm, y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72° C ó 75° C. El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó el objetivo. La temperatura de entrada se ajustó en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Los comprimidos se curaron durante 15 minutos. La velocidad del bombo se mantuvo a las rpm actuales. El perfil de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 17.1 y 17.2 se presenta en las Tablas 17.1.1 y 17.2.1.
10. La velocidad del bombo continuó a las rpm actuales. La temperatura de entrada se fijó a 20° ó 22° C, y el lecho de comprimidos se enfrió hasta alcanzar una temperatura de escape de aproximadamente 30° C. NOTA: no se usó Estearato de Magnesio.
11. El lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de entre 52° y 54° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente entre 39° y 42° C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%. Se aumentó la velocidad del bombo a 15 ó 20 rpm durante el recubrimiento pelicular.
12. Después de finalizar el recubrimiento pelicular, la velocidad del bombo se redujo al nivel usado durante el curado. El lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar la temperatura de escape objetivo de 72° C ó 75° C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó el objetivo. La temperatura de entrada se ajustó en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos recubiertos durante 30 minutos adicionales. La velocidad del bombo se mantuvo a las rpm actuales. El perfil de temperatura del proceso de curado adicional para los Ejemplos 17.1 y 17.2 se presenta en las Tablas 17.1.1 y 17.2.1.
13. Se descargaron los comprimidos.
- [0349]** Se realizaron de la siguiente manera pruebas in vitro, incluyendo pruebas de resistencia a la rotura:
- [0350]** Comprimidos con núcleo (no curados), comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del eje) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0), con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 y 16,0 horas.
- [0351]** Comprimidos no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.
- [0352]** Las dimensiones y los resultados de la disolución de los comprimidos se presentan en las Tablas 17.1.2 a 17.2.2.

**Tabla 17.1.1**

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 17.1						
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22 a 80	25,5	28,4	28,5	Se inicia el calentamiento
10	-	80	80,2	69,6	68,1	
19	0	80 a 78	80,0	73,2	72,0	Inicio del curado
24	5	78	77,9	73,2	73,0	
29	10	75	75,0	71,8	72,3	
34	15	75	75,0	72,3	72,0	Finalización del curado,

ES 2 388 591 T3

						comienza el enfriamiento
50	-	22	22,8	28,2	29,2	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	48 a 80	47,8	45,1	43,1	Comienza el calentamiento para el curado adicional
5	-	80	80,0	68,7	64,9	
13	0	80 a 76	80,1	73,2	72,0	Inicio del curado adicional
28	15	75	74,9	72,0	72,4	15 minutos de curado adicional
43	30	74 a 22	74,0	71,5	72,1	30 minutos de curado adicional, se inicia el enfriamiento
55	-	22	24,6	32,2	34	Finalización del enfriamiento, descarga
<b>Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 17.1</b>						
<b>Temperatura</b>						
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	42 a 80	42,1	38,6	38,5	Comienza el calentamiento
18	-	80 a 83	80,1	73,0	72,4	
21	0	82	81,5	75,1	75,0	Inicio del curado
26	5	77	76,6	73,5	74,7	
31	10	77,5	77,4	73,8	75,0	
36	15	77,5 a 22	77,6	74,1	75,2	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
53	-	22	33,1	29,5	29,6	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	48 a 83	48,1	44,4	41,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
12	0	83	83,1	75,1	75,0	Inicio del curado adicional
27	15	78	78,1	74,4	75,4	15 minutos de curado adicional
42	30	76,5 a 22	76,5	73,9	74,9	30 minutos de curado adicional, se inicia el

						enfriamiento
56	-	22	23,9	30,3	30,0	Finalización del enfriamiento, descarga
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 17.1.2**

		Ejemplo 17.1				
		No curados (n = 25)				
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	225	-		-	
	Grosor (mm)	3,86	-		-	
	Resistencia a la rotura (N)	75	-		-	
			Ejemplo 17.1, curados a 72°C		Ejemplo 17.1, curados a 75°C	
			Curado de 15 min	Recubiertos	Curado de 15 min	Recubiertos
		n = 3	n = 3	n = 6	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	27	27	26	28	26
	2 hr	44	42	41	44	42
	4 hr	68	67	66	69	67
	6 hr	83	83	84	85	83
	8 hr	93	92	93	95	93
	12 hr	99	100	100	100	98
	16 hr	100	102	102	102	99

**Tabla 17.2.1**

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 17.2						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	80	34,8	33,8	32,1	Carga del bombo 6 kg; comienza el calentamiento
10	-	80	76,5	64,5	63,3	
20	-	80	80,1	71,1	69,9	

ES 2 388 591 T3

27,5	0	80	80,3	73,0	72,0	Inicio del curado
32,5	5	73,0	73,3	71,0	73,3	
37,5	10	72,5	72,7	70,2	71,8	
42,5	15	73,6 a 22	73,5	70,6	72,1	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
61	-	22	22,7	30,1	30	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	80 a 53	53	-	39,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
15	-	80	79,9	72,3	69,7	
18	0	80	79,9	74,1	72,0	Inicio del curado adicional
33	15	73,5	73,4	70,9	72,3	15 minutos de curado adicional
48	30	73,5	73,5	71,4	72,5	30 minutos de curado adicional, comienza el enfriamiento
64	-	23,0	23,9	-	30,0	Finalización del enfriamiento, descarga
<b>Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 17.2</b>						
<b>Temperatura</b>						
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	82	52,9	53	48,4	Carga del bombo 2 kg, comienza el calentamiento
12	-	82	82,2	75,4	72,8	
16	-	82 a 85	72,6	70,0	69,7	
23,5	0	85 a 82	81,8	76,4	75,0	Inicio del curado
26,5	3	82 a 80	81,8	77,2	77,0	
32	8,5	78	80,1	76,8	77,1	
38,5	15	78	78	75,6	76,1	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
53	-	20	32,4	30,0	32,1	Finalización del enfriamiento, listo para el recubrimiento
Se aplica 4% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado se inicia el calentamiento						
0	-	53,5 a 83	53,7	-	46,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
-	0	83	83	73,7	75	Inicio del curado adicional

-	15	78	77,9	74,3	75,9	15 minutos de curado adicional
-	23	78	78	75,1	76,3	
-	30	78 a 22	78	75,1	76,4	30 minutos de curado adicional, comienza el enfriamiento
-	-	22	23,6	31,0	32,1	Finalización del enfriamiento (15 minutos de enfriamiento), descarga
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 17.2.2**

		<b>Ejemplo 17.2</b>					
		<b>Comprimidos con núcleo no curados (n = 5)</b>					
		<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>12</b>		
Dimensiones del Comprimido	Fuerza de compresión (kN)						
	Peso (mg)	226	227	227	226		
	Grosor (mm)	3,93	3,87	3,86	3,91		
	Resistencia a la rotura (N)	43	71	83	72		
		<b>Ejemplo 17.2 curados a 72° C (lote de 6 kg)</b>			<b>Ejemplo 17.2 curados a 75° C (lote de 2 kg)</b>		
		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>			<b>No curados (núcleo)</b>	<b>Curado de 15 min</b>	<b>Recubiertos</b>
		<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>12</b>		
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	25	23	23	26	27	24
	2 hr	41	39	37	41	43	40
	4 hr	65	64	59	64	66	64
	6 hr	80	81	75	79	81	80
	8 hr	90	91	86	88	91	90
	12 hr	98	100	97	99	101	100
Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr		26	24			
	2 hr		42	40			
	4 hr		66	66			
	6 hr		83	83			
	8 hr		93	92			
	12 hr		100	98			
	16 hr		102	101			

**Ejemplo 18**

5 **[0353]** En el Ejemplo 18, se prepararon cuatro formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxycodona, que contenían 80 mg de HCl de oxycodona, usando óxido de polietileno de alto peso molecular, con un peso de comprimido de 250 mg. Dos de las formulaciones (Ejemplos 18.2 y 18.3) contenían un 0,1% de hidroxitolueno butilado. Una de las formulaciones (Ejemplo 18.4) contenía un 0,5 % de hidroxitolueno butilado. Tres de las formulaciones (Ejemplos 18.1, 18.2 y 18.4) contenían un 1% de estearato de magnesio. Una de las formulaciones (Ejemplo 18.3) contenía un 0,5% de estearato de magnesio.

Composiciones:

**[0354]**

	<b>Ejemplo 18.1</b>	<b>Ejemplo 18.2</b>	<b>Ejemplo 18.3</b>	<b>Ejemplo 18.4</b>
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxycodona	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR- 301)	167,5 (67%)	167,25 (66,9%)	166,25 (67,4%)	166,25 (66,5%)
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	0	0,25 (0,1%)	0,25 (0,1%)	1,25 (0,5%)
Estearato de magnesio	2,5 (1%)	2,5 (1%)	1,25 (0,5%)	2,5 (1%)
Peso total del comprimido con núcleo (mg)	250	250	250	250
Tamaño total del lote (kg)	5 y 6,3	5	5	5
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento pelicular Opadry	n/a	7,5	10	n/a
Peso Total del Comprimido (mg)	n/a	257,5	260	n/a
Tamaño del lote de Recubrimiento (kg)	n/a	1,975	2,0	n/a

10

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 16 cuartos de galón, se cargó en el siguiente orden:

Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301

Clorhidrato de oxycodona

15 BHT (si fue necesario)

Óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 10 minutos (Ejemplo 18.1, tamaño del lote de 6,3 kg), 6 minutos (Ejemplo 18.2) ó 5 minutos (Ejemplo 18.1, tamaño del lote de 5 kg, Ejemplo 18.3 y 18.4) con la barra I activada.

3. Se cargó estearato de magnesio dentro del mezclador en "V".

20 4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.

5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa de plástico.



6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa de comprimidos de 8 estaciones. Los parámetros de compresión se presentan en las Tablas 18.1 a 18.4.
7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron dentro de un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 18 pulgadas a una carga del bombo de 1,5 kg (Ejemplo 18.1 curado a 72° C), 2,0 kg (Ejemplo 18.1 curado a 75 ° y 78 °C), 1,975 kg (Ejemplo 18.2 curado a 72° C y 75° C), 2,0 kg (Ejemplo 18.3), 2,0 kg (Ejemplo 18.4 curado a 72 °C y 75°C).
8. Una sonda de temperatura (termopar de alambre) se colocó dentro del bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.
9. Para los Ejemplos 18.1 a 18.4, se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72° C, 75° C ó 78° C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura de escape objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, se ajustó la temperatura de entrada en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos durante periodos de 15 minutos hasta 90 minutos. Después del curado, el lecho de comprimidos se enfrió. Los perfiles de temperatura de los procesos de curado para los Ejemplos 18.1 a 18.4 se presentan en las Tablas 18.1.1 a 18.4.1.
10. Después del enfriamiento, el lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de 53° C (Ejemplos 18.2 y 18.3, para los Ejemplos 18.1 y 18.4 no se realizó el recubrimiento pelicular). El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó aproximadamente 40° C, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3% (Ejemplo 18.2) y 4% (Ejemplo 18.3).
11. Después de finalizar el recubrimiento pelicular (Ejemplo 18.2), se calentó el lecho de comprimidos fijando la temperatura de entrada para alcanzar la temperatura de escape objetivo (72° C para un lote y 75° C para otro lote). El punto de inicio de curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura de escape objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, se ajustó la temperatura de entrada en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Se curaron los comprimidos recubiertos con película durante 30 minutos adicionales. Después del curado adicional, el lecho de comprimidos se enfrió. El perfil de temperatura del proceso de curado para el Ejemplo 18.2 se presenta en la Tabla 18.2.1.
12. Se redujo la velocidad del bombo, y la temperatura de entrada se fijó a 22° C. El sistema se enfrió a una temperatura de escape de 30° C.
13. Se descargaron los comprimidos.
- [0355]** Se realizaron de la siguiente manera pruebas *in vitro*, incluyendo pruebas de resistencia a la rotura y pruebas de estabilidad:
- [0356]** Comprimidos con núcleo (no curados), comprimidos curados y comprimidos curados/recubiertos, se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 1 USP (algunas pruebas incluyeron un cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo, para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del eje) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0° C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 y 12,0 horas.
- [0357]** Comprimidos no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un aparato Schleuniger 2E/106, para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.
- [0358]** Comprimidos del Ejemplo 18.4 (curados a 72° C y 75° C, respectivamente) se sometieron a una prueba de estabilidad, almacenándolos en frascos de 6 unidades en distintas condiciones de almacenamiento (25 ° C/60% de humedad relativa ó 40 °C/75% de humedad relativa ó 50 °C) durante un determinado periodo de tiempo, y posteriormente sometiendo a prueba los comprimidos *in Vitro* según se ha descrito anteriormente. Los instantes de tiempo del muestreo con respecto al almacenamiento incluyen la muestra inicial (es decir, antes del almacenamiento), dos semanas y un mes; los instantes de tiempo del muestreo con respecto a la prueba de disolución incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; y 12,0 horas.
- [0359]** Las dimensiones y los resultados de la disolución de los comprimidos se presentan en las Tablas 18.2.2 a 18.4.2.

**Tabla 18.1.1**

<b>Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.1</b>						
		<b>Temperatura</b>				
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	23 a 80	24,8	28,4	28,9	Carga del bombo 1.5 kg; se inicia el calentamiento
10	-	80	76,4	65,5	65,2	
15	-	80	79,9	70,8	70,3	
20	0	80 a 78	80,0	72,3	72,0	Inicio del curado
25	5	78 a 75	76,6	71,9	72,9	
35	15	75	75	71,4	72,0	Muestra
40	20	75	75,1	71,7	72,5	
50	30	75	74,9	72,0	72,7	Muestra
60	40	74	73,9	71,4	72,2	
65	45	74	74	71,5	72,1	Muestra
80	60	74	74	71,2	71,8	Muestra
95	75	74	73,9	71,7	72,3	Muestra
110	90	74 a 22	74	71,7	72,3	Finalización del curado, se toma muestra, se adicionan 0,3 g de estearato de magnesio, comienza el enfriamiento
129	-	22	23,1	27,4	26,9	Finalización del enfriamiento, sin adherencia durante el enfriamiento, descarga
<b>Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.1</b>						
		<b>Temperatura</b>				
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	23 a 85	24,1	25,0	24,9	Carga del bombo 2,0 kg, se inicia el calentamiento
10	-	85	79,6	67,4	66,5	

ES 2 388 591 T3

15	-	85	85	73,8	72,3	
19	0	85 a 82	85,1	76,2	75	Inicio del curado
22	3	82 a 80	80,5	75,3	76,2	
29	10	78	78	74,2	75,1	
34	15	78	78,2	73,6	75,1	Muestra
49	30	78	77,8	74,5	75,5	Muestra
59	40	77,5	77,6	74,66	75,4	
64	45	77,5	77,6	74,8	75,4	Muestra
79	60	77,5	77,6	74,6	75,1	Muestra
94	75	77,5	77,5	74,5	75,1	Muestra, adherencia menor
109	90	77,5	77,6	75,0	75,6	Finalización del curado, se toma muestra, comienza el enfriamiento
116	-	22	30,6	42,6	46,7	Adherencia menor en los brazos de soporte
122	-	22	25	-	33,5	Finalización del enfriamiento

**Proceso de curado a 78° C para el Ejemplo 18.1**

Temperatura						
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	82	35	37,6	35,9	Carga del bombo 2 kg, se inicia el calentamiento
7	-	85	84,9	71,3	69,8	
14	-	85	84,9	75,9	75,0	
17,5	0	85 a 83	85,1	77,4	78,0	Inicio del curado
22,5	5	83	83,2	77,5	78,6	
32,5	15	82	81,9	76,9	78,4	Muestra
47,5	30	81	80,9	77,4	78,3	Muestra
57,5	40	80,5	80,6	77,5	78,1	
62,5	45	80,5	80,7	77,4	78,2	Muestra
69,5	52	80,5	80,4	77,5	78,2	Adherencia menor
77,5	60	80,5	80,6	77,6	78,3	Muestra, adherencia

87,5	70	-	-	-	-	Se adicionan 0,3 g de estearato de magnesio
92,5	75	80,0	79,8	77,1	78,1	Muestra, continúa la adherencia, breve mejora del flujo de comprimidos con adición de estearato de magnesio
107,5	90	80,0	79,9	77,5	78,0	Muestra, comienza el enfriamiento
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 18.1.2**

		<b>Ejemplo 18.1 (lote de 6,3 kg)</b>		
		<b>Comprimidos con núcleo no curados</b>		
		n=12		
	Fuerza de compresión (kN)	15		
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250		
	Grosor (mm)	4,08		
	Resistencia a la rotura (N)	87		
		<b>Ejemplo 18.1 curados a 72° C</b>		
		<b>no curados</b>	<b>Curado de 15 min</b>	<b>Curado de 60 min</b>
		n = 3	n = 3	n = 2
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	25	26	25
	2 hr	40	40	40
	4 hr	66	64	62
	8 hr	95	89	91
	12 hr	102	97	92
		<b>Ejemplo 18.1 (lote de 5,0 kg)</b>		
		<b>Comprimidos con núcleo no curados</b>		
		n=25		
	Fuerza de compresión (kN)	15		
Dimensiones	Peso (mg)	253		

del Comprimido	Grosor (mm)	4,13			
	Resistencia a la rotura (N)	92			
		<b>Ejemplo 18.1 curados a 75° C</b>		<b>Ejemplo 18.1 curados a 78° C</b>	
		<b>no curados</b>	<b>Cur. 15 min</b>	<b>Cur. 60 min</b>	<b>Curado de 30 min</b>
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	26	26	26	26
	2 hr	40	41	42	41
	4 hr	63	67	68	66
	8 hr	90	94	94	93
	12 hr	101	101	100	101

**Tabla 18.2.1**

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.2						
		Temperatura				
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	Comentarios
0	-	42 a 80	41,9	37,4	37,8	Carga del bombo 1,975 kg; comienza el calentamiento
10	-	80	80,0	68,0	68,6	
18	0	80	80,1	71,6	72,0	Inicio del curado
28	10	75	74,5	70,7	72,4	
33	15	75 a 22	75,0	71,1	72,3	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
47,5	-	22	22,5	30,4	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra, listo para recubrimiento
Aplicar 3% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado comienza el calentamiento						
0	-	50 a 80	50	48,0	43,0	Comienza el calentamiento para el curado adicional
12	0	80 a 77	80,0	72,1	72,0	Inicio del curado adicional
27	15	75	74,9	71,0	72,4	Muestra, 15 minutos de curado adicional
42	30	74 a 22	73,9	70,7	72,1	Muestra, 30 minutos de curado adicional, comienza el enfriamiento

61	-	22	-	-	30	Finalización del enfriamiento, descarga, muestra
<b>Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.2</b>						
		<b>Temperatura</b>				
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	42 a 82	41,8	39,7	40,1	Carga del bombo 1,975 kg, comienza el calentamiento
13	-	82	82	73,0	72,2	
18	0	82 a 80	81,9	75,2	75,0	Inicio del curado
33	15	78 a 22	77,8	74,2	75,4	Finalización del curado, comienza el enfriamiento, sin adherencia
49	-	22	22,5	28,8	29,5	Finalización del enfriamiento, muestra, listo para el recubrimiento
Aplicar 3% de recubrimiento pelicular a los comprimidos, una vez alcanzado, comienza el calentamiento						
0	-	48 a 83	48,0	44,5	41,5	Comienza el calentamiento para el curado adicional
13	0	83	83,3	75,6	75,4	Inicio del curado adicional
28	15	78	78,0	74,6	75,4	Muestra, 15 minutos de curado adicional
44,5	31,5	77,5 a 22	77,4	74,4	75,4	Muestra, 30 minutos de curado adicional, comienza el enfriamiento
58,5	-	22	24,2	-	30	Finalización del enfriamiento, descarga, muestra
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 18.2.2**

		<b>Ejemplo 18.2</b>		
		<b>Comprimidos con núcleo no curados</b>		
		n=10	n=10	n=10
	Tamaño de herramienta, redonda (pulgadas)	3/8	3/8	13/32
	Fuerza de compresión	8	15	15

	(kN)						
Dimensiones del comprimido	Peso (mg)	253		253		252	
	Grosor (mm)	4,24		4,21		3,77	
	Resistencia a la rotura (N)	50		68		55	
<b>Ejemplo 18.2 curados a 72° C</b>							
	Fuerza de compresión (kN)	8		15		15	
		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>	
		n = 3	n = 6	n = 3	n = 6	n = 3	
	Canastillo de Disolución *	Sin resorte	Con resorte	Sin resorte	Con resorte	Sin Resorte	Con resorte
Disolución <sup>1</sup> (% Liberado)  SGF	1 hr	22 (4,9)	23 (6,5)	22 (4,8)	24 (5,6)	23 (2,2)	
	2 hr	36 (6,1)	38 (5,4)	36 (6,7)	39 (4,4)	37 (3,9)	
	4 hr	58 (5,8)	63 (2,3)	58 (7,0)	63 (2,3)	59 (5,2)	
	6 hr	75 (4,9)	80 (1,2)	75 (4,9)	80 (1,6)	76 (4,2)	
	8 hr	87 (4,1)	90 (1,2)	88 (3,1)	90 (1,8)	88 (3,2)	
	12 hr	96 (1,9)	99 (0,8)	97 (1,2)	98 (1,6)	97 (1,1)	
	16 hr	-	100 (1,4)	-	101 (2,8)	-	
* Algunas pruebas incluyeron el uso de un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del eje;							
<sup>1</sup> los valores en paréntesis indican la desviación estándar relativa.							

**Tabla 18.3.1**

Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.3						
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22 a 80	25,1	29,4	30,1	Carga del bombo 2,0 kg, comienza el calentamiento
10	-	80	80,2	68,3	68,0	
19	0	80	80,0	71,8	72,0	Inicio del curado
24	5	76	75,7	71,2	72,5	
29	10	76 a 75	76,0	71,3	72,7	
34	15	75 a 22	74,9	70,7	72,2	Finalización del curado, comienza el enfriamiento
49	-	22	22,9	29,1	29,7	Finalización del enfriamiento
<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.						

**Tabla 18.3.2**

		<b>Ejemplo 18.3</b>			
		<b>Comprimidos con núcleo no curados</b>			
	Herramienta	Redonda 3/8 pulgada	Ovalada 0,600 x 0,270 pulgadas		
	Fuerza de Compresión (kN)	15	10 - 11		
		n = 5	n = 5		
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	250	250		
	Grosor (mm)	4,20	3,80 – 3,84		
	Resistencia a la rotura (N)	83 – 110	71 – 76		
		<b>Ejemplo 18.3 curados a 72° C</b>			
		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>		<b>Curado de 15 min, recubiertos</b>	
		Redonda 3/8 pulgadas		Ovalada 0,600 x 0,270 pulgadas	
		n = 6	n = 6	n = 6	
		Canastillo de Disolución *	Sin resorte	Con resorte	Sin resorte
Disolución <sup>1</sup> (% Liberado) SGF	1 hr	23 (7,0)	23 (4,9)	24 (7,2)	
	2 hr	37 (6,2)	38 (3,4)	40 (6,0)	
	4 hr	59 (4,6)	61 (1,9)	64 (5,0)	
	6 hr	75 (3,5)	79 (1,5)	81 (2,8)	
	8 hr	87 (2,7)	89 (2,1)	91 (2,0)	
	12 hr	98 (2,6)	98 (2,6)	98 (1,6)	
* Algunas pruebas incluyeron el uso de un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse a la base del eje.					
<sup>1</sup> los valores en paréntesis indican la desviación estándar relativa					



**Tabla 18.4.1**

<b>Proceso de curado a 72° C para el Ejemplo 18.4</b>						
		<b>Temperatura</b>				
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	82	35,6	37,3	36,3	Carga del bombo 2,0 kg; comienza el calentamiento
8	-	82	82	69,8	68,8	
13,5	0	82	82	72,6	72,0	Inicio del curado
18,5	5	80 a 79	79,6	72,0	73,5	
23,5	10	76	75,9	71,4	73,0	
28,5	15	75	75	70,9	72,4	Muestra
38,5	25	75	74,9	70,9	72,5	
43,5	30	75	75	71,1	72,6	Muestra
51,5	38	75	75,1	71,4	72,7	
58,5	45	75	75	71,4	72,8	Muestra
68,5	55	75	75,2	71,6	73,0	
73,5	60	75	75	71,5	73	Finalización del curado, muestra, comienza el enfriamiento
78,5	-	23	37,4	48	52,2	Continúa el enfriamiento
<b>Proceso de curado a 75° C para el Ejemplo 18.4</b>						
		<b>Temperatura</b>				
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	85	26,1	31,0	29,1	Carga del bombo 2,0 kg, comienza el calentamiento
5	-	82	73,8	61,9	61,1	
11	-	82	79,9	69,3	68,3	
17,5	0	85	85	76,2	75	Inicio del curado
27,5	10	78	77,8	74,4	76,1	
32,5	15	78	77,9	74,5	75,9	Muestra
39,5	22	77,55	77,4	74,1	75,6	
47,5	30	77,5	77,4	74,2	75,6	Muestra

ES 2 388 591 T3

55,5	38	77	76,9	74,0	75,4	
62,5	45	77	77	73,9	75,3	Muestra
69,5	52	77	77,2	73,8	75,3	
77,5	60	77	77,0	73,7	75,3	Finalización del curado, muestra, comienza el enfriamiento

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 18.4.2**

		Ejemplo 18.4				
		Comprimidos con núcleo no curados				
		n=25				
		Fuerza de Compresión (kN)	15			
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	254				
	Grosor (mm)	4,15				
	Resistencia a la rotura (N)	85				
		Ejemplo 18.4 curados a 72° C			Ejemplo 18.4 curados a 75° C	
		no curados	Curado de 15 min	Curado de 60 min	Curado de 15 min	Curado de 60 min
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Disolución (% Liberado) SGF Sin resorte	1 hr	26	26	26	26	25
	2 hr	41	41	41	42	40
	4 hr	63	64	65	65	64
	8 hr	89	89	94	91	89
	12 hr	98	99	100	100	99
		Ejemplo 18.4, estabilidad de 2 semanas Curado de 15 min a 72° C				
		Inicial	25/60 <sup>1</sup>	40/75 <sup>1</sup>	50° C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	26	26	26	27	
	2 hr	41	40	41	42	
	4 hr	64	62	63	65	

Sin resorte	6 hr	-	-	-	-	
	8 hr	89	88	90	92	
	12 hr	99	99	99	102	
<b>Ejemplo 18.4, estabilidad de 2 semanas Curado de 15 min a 75° C</b>						
		<b>Inicial</b>	<b>25/60<sup>1</sup></b>	<b>40/75<sup>1</sup></b>	<b>50° C</b>	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Disolución (% Liberado)	1 hr	26	25	26	25	
	2 hr	42	39	41	40	
SGF	4 hr	65	60	64	63	
Sin resorte	6 hr	-	-	-	-	
	8 hr	91	84	90	91	
	12 hr	100	95	99	99	
<b>Ejemplo 18.4, estabilidad de 1 mes Curado de 15 min a 72° C</b>						
		<b>Inicial</b>	<b>25/60<sup>1</sup></b>	<b>40/75<sup>1</sup></b>	<b>50° C</b>	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 3	
Disolución (% Liberado)	1 hr	26	26	26	26	
	2 hr	41	41	40	41	
SGF	4 hr	64	63	63	66	
Sin resorte	6 hr	-	79	79	83	
	9 hr	89	89	91	93	
	12 hr	99	98	99	101	
<sup>1</sup> condiciones de almacenamiento, es decir, 25 °C / 60 % RH ó 40 °C / 75 % RH						

### Ejemplo 19

5 [0360] En el Ejemplo 19, se prepararon dos formulaciones distintas de comprimidos de HCl de oxicodona, que contenían 80 mg de HCl de oxicodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular a un peso de comprimido de 250 mg. Una de las formulaciones (Ejemplo 19.1) contenía óxido de Polietileno N60K y otra formulación (Ejemplo 19.2) contenía óxido de Polietileno N12K.

Composiciones:

[0361]

	Ejemplo 19.1	Ejemplo 19.2
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>

HCl de oxycodona	80 (32%)	80 (32%)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 2.000.000; Polyox™ WSR- N60K)	168,75 (67,5%)	0
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 1.000.000; Polyox™ WSR- N12K)	0	168,75 (67,5%)
Estearato de Magnesio	1,25 (0,5%)	1,25 (0,5%)
Peso Total de Comprimido con Núcleo (mg)	250	250
Tamaño Total del Lote (kg)	2,0	2,0
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
Recubrimiento pelicular Opadry	10	10
Peso Total del Comprimido (mg)	260	260
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	1,4	1,4

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I), 8 cuartos de galón (7,6 litros), se cargó en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno
  - 5 Clorhidrato de oxycodona  
Óxido de polietileno restante
- Nota: el óxido de polietileno se filtró a través de un tamiz de malla 20, no se usó material de retención.
2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.
  3. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V".
  - 10 4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.
  5. La mezcla de la etapa 4 se cargó en una bolsa de plástico.
  6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos de 8 estaciones, a una velocidad de 30.000 tph usando una herramienta estándar (grabada), cóncava y redonda de 3/8 pulgadas. Los parámetros de compresión se presentan en las Tablas 19.1 y 19.2.
  - 15 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 18 pulgadas.
  8. Se colocó una sonda de temperatura (termopar de alambre) en el bombo, directamente sobre el lecho de comprimidos de manera que la punta de la sonda estuviera cerca del lecho de comprimidos en movimiento.
  9. El lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura de entrada para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 72 °C. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) comenzó una vez que la temperatura de escape alcanzó la temperatura objetivo. Una vez que se alcanzó la temperatura de escape objetivo, la temperatura de entrada se ajustó en lo necesario para mantener la temperatura de escape objetivo. Los comprimidos se curaron durante 15 minutos. Después del curado, la temperatura de entrada se fijó a 22 °C, y el lecho de comprimidos se enfrió. Los perfiles de temperatura para los procesos de curado para los Ejemplos 19.1 y 19.2 se presentan en las Tablas 19.1.1 y 19.2.1.
  - 20 10. Después del enfriamiento, el lecho de comprimidos se calentó usando una entrada fijada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 41 °C aproximadamente, y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

11. Después de finalizar el recubrimiento pelicular, el lecho de comprimidos se enfrió fijando la temperatura de entrada a 22 °C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de 30 °C o menor.

12. Se descargaron los comprimidos.

[0362] Se realizaron de la siguiente manera pruebas *in vitro*, incluyendo pruebas de resistencia a la rotura:

5 [0363] Comprimidos con núcleo (no curados), comprimidos curados, y comprimidos curados/recubiertos se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo con un resorte de retención colocado en la parte superior del cestillo para reducir la tendencia del comprimido a pegarse en la base del eje) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Se analizaron muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0) con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyeron 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 y 16,0 horas.

[0364] Comprimidos no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura, aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons, usando un Aparato Schleuniger 2E/106 para evaluar la resistencia a la rotura del comprimido.

15 [0365] Las dimensiones y los resultados de la disolución de los comprimidos se presentan en las Tablas 19.1.2 y 19.2.2.

**Tabla 19.1.1**

Ejemplo 19.1 (PEO N60K)						
Tiempo Total (min.)	Tiempo de curado (min.) <sup>1</sup>	Temperatura				Comentarios
		Entrada fijada (°C)	Entrada real (°C) <sup>2</sup>	Sonda (°C) <sup>3</sup>	Escape (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22 a 80	25,3	26,4	26,9	Carga del bombo 1,4 kg; comienza el calentamiento
21	0	80	79,9	70,0 *	72,0	Inicio del curado
31	10	75,5	75,5	69,1 *	72,2	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
36	15	75,5 a 22	75,4	69,5 *	72,4	Finalización del curado, comienzo del enfriamiento
50	-	22	22,6	27,5	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape; \* Valores de temperatura bajos comparados con la temperatura de escape. Cambio de batería antes del procesado del Ejemplo 19.2.

**Tabla 19.1.2**

		Ejemplo 19.1 (PEO N60K)		
		Comprimidos con núcleo no curados		
		n=15		
	Fuerza Compresión (kN)	15		
Dimensiones del comprimido	Peso (mg)	252		
	Grosor (mm)	4,12		
	Resistencia a la rotura (N)	112		

			<b>Ejemplo 19.1</b>	<b>curados a 72° C</b>
		<b>no curados</b>	<b>15 min de curado</b>	<b>Curados / recubiertos</b>
		<b>n = 3</b>	<b>n = 3</b>	<b>n = 6</b>
Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr	25 (2,3)	25 (2,1)	25 (3,7)
	2 hr	40 (1,8)	40 (1,3)	40 (3,8)
	4 hr	67 (0,7)	66 (1,5)	65 (1,4)
	6 hr	85 (1,0)	86 (3,9)	84 (1,0)
	8 hr	97 (0,8)	98 (1,8)	95 (0,7)
	12 hr	101 (1,2)	103 (1,2)	102 (0,8)
	16 hr	102 (0,7)	103 (2,0)	103 (1,1)

**Tabla 19.2.1**

<b>Ejemplo 19.2 (PEO N12K)</b>						
<b>Temperatura</b>						
<b>Tiempo Total (min.)</b>	<b>Tiempo de curado (min.)<sup>1</sup></b>	<b>Entrada fijada (°C)</b>	<b>Entrada real (°C)<sup>2</sup></b>	<b>Sonda (°C)<sup>3</sup></b>	<b>Escape (°C)<sup>4</sup></b>	<b>Comentarios</b>
0	-	22 a 80	27,0	31,4	30,9	Carga del bombo 1,4 kg; comienza el calentamiento
19,5	0	80	80,1	71,5	72,0	Inicio del curado
24,5	5	77	76,7	71,0	72,8	
29,5	10	75	75,0	70,3	72,0	Buen flujo de comprimidos, sin adherencia
34,5	15	75 a 22	75,1	70,4	72,0	Finalización del curado, comienzo del enfriamiento
49	-	22	22,4	30,0	30,0	Finalización del enfriamiento, muestra

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida usando la sonda de temperatura (termopar de alambre), <sup>4</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 19.2.2**

<b>Ejemplo 19.1 (PEO N60K)</b>			
<b>Comprimidos con núcleo no curados</b>			
		n=15	
	Fuerza de Compresión (kN)	15	

Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	257		
	Grosor (mm)	4,17		
	Resistencia a la rotura (N)	107		
			<b>Ejemplo 19.2</b>	<b>curado a 72° C</b>
		<b>no curados</b>	<b>curado de 15 min</b>	<b>Curados/recubiertos</b>
		n = 3	n = 3	n = 6
Disolución (% Liberado) SGF Canastillo con resorte	1 hr	277 (7,6)	25 (1,0)	26 (4,0)
	2 hr	44 (4,9)	42 (0,6)	43 (3,7)
	4 hr	72 (2,5)	70 (0,6)	71 (1,8)
	6 hr	92 (1,1)	92 (0,6)	91 (1,2)
	8 hr	102 (0,9)	101 (1,1)	100 (1,4)
	12 hr	102 (1,1)	101 (0,9)	101 (1,3)
	16 hr	103 (0,3)	103 (1,3)	102 (1,1)

**EJEMPLO 20: prueba de indentación**

5 **[0366]** En el Ejemplo 20, comprimidos correspondientes a los Ejemplos 13.1 a 13.5, 14.1 a 14.5, 16.1, 16.2, 17.1 y 18.2 se sometieron a una prueba de indentación con un Analizador de Textura para cuantificar la resistencia del comprimido.

10 **[0367]** Las pruebas de indentación se realizaron con una Analizador de Textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583), equipado con una sonda de bola de acero inoxidable TA-8A de 1/8 pulgadas de diámetro. La altura de la sonda se calibró a 6 mm por encima de un soporte inoxidable con una superficie levemente cóncava. Los comprimidos se colocaron encima del soporte inoxidable y se alinearon directamente por debajo de la sonda. Cada tipo de comprimido se sometió a prueba al menos una vez. Se informó de los valores de las mediciones individuales. Las pruebas realizadas sobre el mismo tipo de comprimido produjeron resultados similares, salvo cuando el comprimido y la sonda estaban desalineados. En tal caso, los datos se rechazarían tras confirmación mediante examen visual del comprimido sometido a prueba.

**[0368]** Las pruebas de indentación se ejecutaron con los siguientes parámetros:

- 15 velocidad antes de la prueba 0,5 mm/s,
- velocidad de la prueba 0,5 mm/s,
- fuerza de activación automática 10 gramos,
- velocidad posterior a la prueba 1,0 mm/s,
- distancia de la prueba 3,0 mm.

20 **[0369]** Los resultados se presentan en las Tablas 20.1 a 20.3 y en las Figuras 20 a 33.

Tabla 20.1:

Fuerza de Fractura, valores de distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura” y de trabajo				
Resultados de la Prueba de Indentación				
	Fuerza de Fractura (N)	Fuerza Máxima (N) <sup>6</sup>	Distancia (mm) <sup>7</sup>	Trabajo (J) <sup>8</sup>
Ejemplo 13.1 <sup>1</sup>	-	189	3,00	0,284
Ejemplo 13.2 <sup>1</sup>	-	188	3,00	0,282
Ejemplo 13.3 <sup>1</sup>	191	-	2,91	0,278
Ejemplo 13.4 <sup>1</sup>	132	-	1,81	0,119
Ejemplo 13.5 <sup>1</sup>	167	-	1,82	0,152
Ejemplo 17.1 <sup>2</sup>	> 250 <sup>5</sup>	-	> 2,0	> 0,250
Ejemplo 18.2 <sup>2</sup>	194	-	1,80	0,175
Ejemplo 14.1 <sup>3</sup>	213	-	2,52	0,268
Ejemplo 14.2 <sup>3</sup>	196	-	2,27	0,222
Ejemplo 14.3 <sup>3</sup>	161	-	1,90	0,153
Ejemplo 14.4 <sup>3</sup>	137	-	1,51	0,103
Ejemplo 14.5 <sup>3</sup>	134	-	1,39	0,093
Ejemplo 16.1 <sup>4</sup>	227	-	2,23	0,253
Ejemplo 16.2 <sup>4</sup>	224	-	2,17	0,243

<sup>1</sup> prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 30 minutos y sin recubrimiento (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 4, el curado se inició cuando la temperatura de la sonda alcanzó 70 °C, véase Ejemplo 13).

<sup>2</sup> prueba de indentación realizada con comprimidos curados a 72 °C durante 15 minutos y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 2, el curado se inició cuando la temperatura del aire de escape alcanzó 72 °C, véase Ejemplos 17 y 18),

<sup>3</sup> prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 1 hora y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 1, el curado se inició cuando la temperatura del aire de entrada alcanzó 75 °C, véase Ejemplo 14),

<sup>4</sup> prueba de indentación realizada con comprimidos curados durante 15 minutos y recubiertos (tiempo de curado determinado de acuerdo con el método 2, el curado se inició cuando la temperatura del aire de escape alcanzó 72 °C, véase Ejemplo 16),

<sup>5</sup> La fuerza de pico superó el límite de detección, <sup>6</sup> En las pruebas de indentación en las que los comprimidos no se fracturaron bajo las condiciones de prueba proporcionadas anteriormente, en lugar de una fuerza de fractura se da la fuerza máxima a una profundidad de penetración de 3,0 mm;

<sup>7</sup> distancia de “profundidad de penetración hasta la fractura”; <sup>8</sup> valor aproximado, calculado usando la ecuación: Trabajo ≈ ½ · Fuerza [N] x Distancia [m].

Tabla 20.2:

Valores selectivos de fuerza con un cambio de distancia incremental de 0,1 mm							
Distancia (mm)	Fuerza (N)						
	Ej. 13.1	Ej. 13.2	Ej. 13.3	Ej. 13.4	Ej. 13.5	Ej. 17.1	Ej. 18.2
0,0	0,18	0,18	0,15	0,17	0,24	0,14	0,35
0,1	3,54	4,86	3,67	4,38	5,35	6,12	6,88
0,2	8,76	10,56	9,95	10,29	12,37	15,13	15,51
0,3	15,49	16,97	16,85	17,62	22,22	25,57	25,33



ES 2 388 591 T3

0,4	22,85	24,19	23,81	25,44	32,98	35,86	35,21
0,5	30,43	31,59	30,81	33,42	43,85	46,10	45,25
0,6	37,80	38,82	38,42	41,49	55,41	56,87	55,60
0,7	45,61	46,10	46,61	49,73	67,02	67,69	66,85
0,8	53,30	53,08	54,53	58,37	78,43	78,71	78,24
0,9	60,67	60,25	62,38	67,00	89,60	90,74	89,60
1,0	68,02	67,55	70,89	75,45	100,38	103,18	101,69
1,1	75,29	74,67	80,12	83,75	110,46	116,10	114,50
1,2	82,81	81,40	89,03	91,14	119,87	129,90	127,13
1,3	90,04	88,23	97,49	98,35	129,16	144,28	139,46
1,4	96,85	95,21	105,89	105,88	138,29	158,94	151,41
1,5	103,92	101,84	114,37	112,94	146,76	173,41	162,88
1,6	111,30	108,30	122,31	119,59	154,61	188,13	173,95
1,7	118,27	115,16	129,99	125,85	161,87	202,39	184,52
1,8	125,02	121,81	136,94	131,63	167,65	216,08	193,31
1,9	131,71	128,37	143,45	137,30	165,05	229,06	190,80
2,0	138,09	134,64	149,56	142,86	163,03	241,23	191,16
2,1	144,38	140,46	155,52	148,05	165,82	250,17 <sup>1</sup>	192,11
2,2	150,54	146,46	160,93	153,34	168,86	-	191,84
2,3	156,18	152,31	166,39	158,55	171,13	-	189,31
2,4	161,57	157,73	171,41	163,52	172,21	-	185,17
2,5	166,80	163,24	176,29	168,34	171,66	-	179,55
2,6	171,67	168,53	180,67	172,34	169,90	-	173,09
2,7	176,24	173,45	184,52	175,57	167,51	-	166,68
2,8	180,39	178,37	187,79	177,84	164,67	-	158,70
2,9	184,61	183,24	190,54	180,35	161,12	-	148,39
3,0	188,65	187,97	192,92	182,88	156,21	-	137,65

<sup>1</sup> Valor de la fuerza a una distancia de 2,0825 mm

**Tabla 20.3:**

Valores selectivos de fuerza con un cambio de distancia incremental de 0,1 mm							
Distancia (mm)	Fuerza (N)						
	Ej. 14.1	Ej. 14.2	Ej. 14.3	Ej. 14.4	Ej. 14.5	Ej. 16.1	Ej. 16.2
0,0	0,33	0,27	0,33	0,31	0,41	0,27	0,26
0,1	6,06	6,03	6,55	6,61	5,78	6,22	7,25
0,2	13,81	13,05	13,65	15,53	13,51	13,88	15,52
0,3	22,48	21,42	21,55	24,82	21,87	23,31	25,11
0,4	31,41	29,68	29,51	34,09	31,12	33,72	35,29
0,5	40,00	37,79	37,99	43,44	41,26	43,82	45,31

0,6	48,85	46,69	47,69	52,78	52,22	54,19	55,47
0,7	57,85	55,26	57,19	62,09	63,53	64,60	66,58
0,8	66,76	64,45	66,87	71,64	74,72	75,69	78,37
0,9	75,69	73,68	76,43	81,47	85,73	87,70	90,38
1,0	84,63	83,33	86,31	91,14	96,72	99,88	103,07
1,1	94,04	92,81	95,86	100,28	107,27	112,14	116,67
1,2	103,45	101,93	105,14	109,77	118,11	124,54	130,10
1,3	112,69	111,76	115,04	119,97	128,22	137,12	143,13
1,4	122,63	122,04	125,05	129,55	133,77	149,34	155,78
1,5	132,50	132,04	134,14	137,20	134,95	161,51	168,25
1,6	141,98	141,82	142,58	135,04	139,81	173,01	180,44
1,7	151,21	150,82	150,69	139,12	144,84	184,28	192,28
1,8	160,27	159,44	157,82	143,60	148,83	194,58	203,45
1,9	169,02	168,09	161,72	146,81	151,39	204,27	212,71
2,0	177,84	176,40	162,87	148,59	152,52	213,25	218,71
2,1	186,18	184,67	165,88	149,32	152,56	221,06	223,17
2,2	194,39	192,38	169,78	149,19	151,29	226,97	224,84
2,3	202,16	196,66	173,59	148,16	147,83	219,64	226,60
2,4	208,46	199,43	176,38	146,05	141,54	210,57	228,33
2,5	212,94	202,98	178,44	142,81	134,06	203,85	228,97
2,6	213,83	206,77	179,87	137,70	124,24	197,33	228,49
2,7	216,58	209,46	181,13	131,34	109,53	189,49	227,40
2,8	219,71	211,32	182,02	123,72	88,60	181,26	225,10
2,9	222,51	211,01	181,70	114,09	20,86	174,45	222,87
3,0	224,59	208,85	179,91	102,93	0,16	168,70	220,36

**EJEMPLO 21: Prueba de indentación**

**[0370]** En el Ejemplo 21, los comprimidos que se corresponden con los Ejemplos 16.1 (60 mg de HCl de oxicodona) y 16.2 (80 mg de HCl de oxicodona), y los comprimidos comerciales Oxycontin™ de 60 mg y Oxycontin™ de 80 mg se sometieron a una prueba de indentación con una Analizador de Textura para cuantificar la resistencia del comprimido.

**[0371]** Las pruebas de indentación se realizaron según se describe en el Ejemplo 20.

**[0372]** Los resultados se presentan en la Tabla 21 y en las Figuras 34 y 35.

Tabla 21:

Valores selectivos de fuerza con un cambio de distancia incremental de 0,1 mm				
Distancia (mm)	Fuerza (N)			
	Ej. 16.1	Oxycontin™ de 60 mg	Ej. 16.2	Oxycontin™ de 80 mg
0,0	0,27	0,42	0,26	0,42
0,1	6,22	14,14	7,25	14,21
0,2	13,88	30,39	15,52	29,75
0,3	23,31	46,53	25,11	44,30
0,4	33,72	61,94	35,29	59,46
0,5	43,82	78,14	45,31	75,33
0,6	54,19	13,58	55,47	91,91
0,7	64,60	0,30	66,58	108,71
0,8	75,69	0,09	78,37	1,48
0,9	87,70	0,00	90,38	1,52
1,0	99,88	0,01	103,07	1,17
1,1	112,14	0,01	116,67	1,31
1,2	124,54	0,00	130,10	3,61
1,3	137,12	0,01	143,13	7,85
1,4	149,34	0,00	155,78	3,49
1,5	161,51	0,00	168,25	0,15
1,6	173,01	0,00	180,44	0,85
1,7	184,28	0,00	192,28	1,46
1,8	194,58	0,00	203,45	1,12
1,9	204,27	0,00	212,71	0,81
2,0	213,25	0,02	218,71	0,52
2,1	221,06	-0,01	223,17	0,14
2,2	226,97	-0,01	224,84	0,13
2,3	219,64	-0,01	226,60	0,10
2,4	210,57	0,01	228,33	0,09
2,5	203,85	0,00	228,97	0,08
2,6	197,33	0,00	228,49	0,08
2,7	189,49	-0,01	227,40	0,07
2,8	181,26	0,00	225,10	0,08

2,9	174,45	0,00	222,87	0,07
3,0	168,70	0,00	220,36	0,08

**Ejemplo comparativo 22**

5 **[0373]** En el Ejemplo Comparativo 22, se prepararon cinco comprimidos diferentes de 150 mg (Ejemplos 22.1 a 22.5) que incluían 10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxicodona, usando las composiciones descritas en el Ejemplo 13, y corrigiendo el proceso de elaboración del Ejemplo 13 en tanto que los comprimidos se sometieron a una etapa de moldeo en lugar de una etapa de curado.

Composiciones:

**[0374]**

	<b>Ejemplo 22.1</b>	<b>Ejemplo 22.2</b>	<b>Ejemplo 22.3</b>	<b>Ejemplo 22.4</b>	<b>Ejemplo 22.5</b>
<b>Ingrediente</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxicodona	10	15	20	30	40
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de Magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	150	150	150	150	150
Tamaño Total del Lote	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg

- 10 Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:
1. Un mezclador en "V" Patterson Kelly (con barra I) ,16 cuartos de galón (15,14 litros) se cargó en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301  
Clorhidrato de oxicodona  
Óxido de polietileno WSR 301 restante
  - 15 2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra I activada.
  3. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en "V".
  4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra I desactivada.
  5. La mezcla de la etapa 4 se cargó en una bolsa de plástico.
  6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa para comprimidos de 8 estaciones a una  
20 velocidad de 35,000 tph, usando una herramienta estándar (grabada), cóncava y redonda de 9/32 pulgadas.
  7. Los comprimidos de la etapa 6 se moldearon con una prensa de temperatura controlada Specac. Los comprimidos, que habían sido sometidos a compresión, de la etapa 6 se colocaron entre dos placas calentadas que se precalentaron a 120 °C y a continuación se comprimieron con un reglaje de presión de 1.000 kg y se mantuvieron durante 3 minutos. Los comprimidos fundidos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la medición de la densidad.
  - 25 **[0375]** La medición de la densidad se realizó como se describe a continuación:
  - [0376]** La densidad de los comprimidos antes y después de la etapa de moldeo se determinó con el principio de Arquímedes, usando una balanza Mettler Toledo de carga superior Modelo n.º AB 135-S/FACT, n.º de serie 1127430072 y un kit 33360 de determinación de la densidad, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Preparar la balanza Mettler Toledo con el Kit de Determinación de la Densidad.
2. Llenar un vaso de precipitados de tamaño apropiado (200 ml) con hexano.
3. Pesar el comprimido en el aire y registrar el peso como Peso A.
4. Transferir el mismo comprimido sobre la bobina (*coil*) inferior dentro del vaso de precipitados llenado con hexano.
5. Determinar el peso del comprimido en hexano y registrar el peso como Peso B.
6. Realizar el cálculo de la densidad de acuerdo con la ecuación

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0,$$

en la que

$\rho$ : Densidad del comprimido

10 A: Peso del comprimido en el aire

B: Peso del comprimido cuando se sumerge en el líquido

$\rho_0$ : Densidad del líquido a una temperatura dada (densidad del hexano a 20° C = 0,660 g/ml (Índice de Merck)

7. Registrar la densidad.

15 Los valores de la densidad publicados son valores medios de 3 comprimidos y todos ellos se refieren a comprimidos sin recubrimiento.

[0377] Los resultados se presentan en la Tabla 22.1.

Tabla 22.1

	Densidad (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>		Cambio de densidad después del moldeo (%) <sup>3</sup>
	Comprimido no moldeado <sup>2</sup>	Comprimido moldeado	
<b>Ejemplo 22.1</b>	1,172	1,213	+3,498
<b>Ejemplo 22.2</b>	1,174	1,213	+3,322
<b>Ejemplo 22.3</b>	1,179	1,222	+3,647
<b>Ejemplo 22.4</b>	1,182	1,231	+4,146
<b>Ejemplo 22.5</b>	1,222	1,237	+1,227

El valor de la densidad es un valor medio de 3 comprimidos medidos;<sup>2</sup> La densidad del "comprimido no moldeado" se corresponde con la densidad del "comprimido no curado" de los Ejemplos 13.1 a 13.5; <sup>3</sup> El cambio de la densidad después del moldeo se corresponde con el cambio de densidad observado en % de los comprimidos moldeados en comparación con los comprimidos no moldeados.

### Ejemplo 23

20 [0378] En el Ejemplo 23, se prepararon comprimidos de 154,5 mg que incluían 30 mg de HCl de hidromorfona usando óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

[0379]

Ingrediente	mg/unidad	g/lote
HCl de hidromorfona	30	1.000

Óxido de polietileno (PM; aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR-301)	119,25	3.975
Estearato de Magnesio	0,75	25
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	150	
Tamaño Total del Lote	10 kg (2x 5 kg)	
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>	
Recubrimiento pelicular Opadry	4,5	
Peso Total del Comprimido (mg)	154,5	
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	8,835 kg	

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en V PK (con barra I) – 16 cuartos de galón (15,15 litros) se cargó en el siguiente orden:  
Aproximadamente la mitad del óxido de polietileno 301
- 5 HCl de hidromorfona  
Óxido de polietileno 301 restante
2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 5 minutos con la barra intensificadora activada.
3. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en V PK.
4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 1 minuto con la barra Intensificadora desactivada.
- 10 5. La mezcla de la etapa 4 se cargó dentro de una bolsa de plástico. (Nota: se produjeron dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kgs. disponibles para la compresión).
6. La mezcla de la etapa 5 se comprimió al peso objetivo en una prensa giratoria para comprimidos, de 8 estaciones, usando una herramienta redonda estándar, cóncava (grabada) de 9/32 pulgadas, a una velocidad de entre 35.000 y 40.800 tph utilizando una fuerza de compresión de entre 5 y 8 kN.
- 15 7. Los comprimidos de la etapa 6 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 9,068 kg.
8. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de entrada para alcanzar una temperatura de escape de 72 °C aproximadamente. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72 °C. Los comprimidos se curaron a 20 la temperatura de escape objetivo durante 1 hora. Las muestras del comprimido se tomaron después de 30 minutos de curado.
9. Después de 1 hora de curado a la temperatura de escape objetivo de 72 °C, la temperatura de entrada se fijó a 90 °C para aumentar la temperatura de escape (la temperatura del lecho).
10. Después de 10 minutos de calentamiento aumentado, la temperatura de escape alcanzó 82 °C. El comprimido 25 continuó manteniendo un buen flujo/movimiento del lecho. No se observó adherencia.
11. La temperatura de entrada se ajustó a 22 °C para iniciar el enfriamiento. Durante el periodo de enfriamiento (hasta una temperatura de escape de 42 °C), no se observó adherencia o aglomeración de comprimidos.
12. Los comprimidos de la etapa 11 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 8,835 kg.
- 30 13. El lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de entrada a 55 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 42 °C y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 3%.

14. El recubrimiento pelicular se realizó a una velocidad de pulverización de entre 40 y 45 g/min, un flujo de aire objetivo de 350 cfm, y la velocidad del bombo se inició a 10 rpm y se aumentó hasta 15 rpm. Después de completar el recubrimiento, la velocidad del bombo se fijó a 3,5 rpm y se dejó que los comprimidos se enfriasen.

15. Se descargaron los comprimidos.

5 **[0380]** Se realizaron, tal como se describe a continuación, pruebas *in vitro* que incluyen prueba de disolución, de ensayo y de uniformidad de contenido:

10 **[0381]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a prueba *in vitro* usando una Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Se analizaron muestras por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC 18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0), con detección UV a 220 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

15 **[0382]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a la prueba de ensayo. Se extrajo clorhidrato de oxycodona de dos conjuntos de diez comprimidos cada uno con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm, Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0 con detección UV a 280 nm.

20 **[0383]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a la prueba de uniformidad del contenido. Se extrajo clorhidrato de oxycodona de 10 comprimidos independientes, cada uno con 90 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 100 mL hasta que los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de la muestra se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm, Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60 °C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0 con detección UV a 280 nm.

25 **[0384]** Los resultados se presentan en la Tabla 23.

**Tabla 23**

		<b>Ejemplo 23</b>
		<b>Curado de 30 min</b>
Ensayo (% de HCl de oxycodona) <sup>1</sup>		98,9
Uniformidad de contenido (% de HCl de oxycodona) <sup>1</sup>		97,9
Disolución (% Liberado) (n = 6)	1 hr	26
	2 hr	42
	4 hr	66
	8 hr	92
	12 hr	101
<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona		

30 **Ejemplo 24**

**[0385]** En el Ejemplo 24, se prepararon comprimidos de 150 mg que incluían 2 mg de HCl de hidromorfona usando óxido de polietileno de alto peso molecular.

Composición:

**[0386]**

Ingrediente	mg/unidad	g/lote
HCl de hidromorfona	2	66,5
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4.000.000; Polyox™ WSR-301)	147,25	4.908,5
Estearato de Magnesio	0,75	25
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	150	
Tamaño Total del Lote	10 kg (2x 5 kg)	

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. Un mezclador en V PK (con barra I) – 4 cuartos de galón (3,8 litros) se cargó en el siguiente orden:
    - 5 Aproximadamente 600 g del Óxido de Polietileno 301
    - HCl de hidromorfona
    - Aproximadamente 600 g del Óxido de Polietileno 301
  2. Los materiales de la etapa 1 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I activada y a continuación se descargaron.
  3. Un mezclador en V PK (con barra I) – 16 cuartos de galón (15,14 litros) se cargó en el siguiente orden:
    - 10 Aproximadamente la mitad del Óxido de Polietileno 301 restante
    - Material pre-mezclado (de la etapa 2)
    - Óxido de Polietileno 301 restante
  4. Los materiales de la etapa 3 se mezclaron durante 5 minutos con la barra Intensificadora activada.
  5. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en V PK.
  - 15 6. Los materiales de la etapa 5 se mezclaron durante 1 minuto con la barra Intensificadora desactivada.
  7. La mezcla de la etapa 6 se cargó dentro de una bolsa de plástico (Nota: se produjeron dos mezclas de 5 kg para proporcionar 10 kgs. disponibles para la compresión).
  8. La mezcla de la etapa 7 se comprimió a un peso objetivo en una prensa giratoria para comprimidos, de 8 estaciones, usando una herramienta estándar cóncava (grabada) y redonda de 9/32 pulgadas, a una velocidad de 40.800 tph utilizando una fuerza de compresión de 2 kN.
    - 20 9. Los comprimidos de la etapa 8 se cargaron en un bombo de recubrimiento Compu-Lab de 24 pulgadas a una carga del bombo de 9,146 kg.
    10. La velocidad del bombo se fijó a 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de entrada para alcanzar una temperatura de escape de 72 °C aproximadamente. El punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 72 °C. Los comprimidos se curaron a la temperatura de escape objetivo durante 1 hora. Se tomaron muestras de los comprimidos después de 30 minutos de curado.
    - 25 11. La velocidad del bombo se aumentó a 15 rpm una vez que la temperatura de escape alcanzó 72 °C.
    12. Después de 1 hora de curado a la temperatura de escape objetivo, la temperatura de entrada se fijó a 22 °C para iniciar el enfriamiento. Después de 3 minutos de enfriamiento el lecho de comprimidos se agrupó formando aglomerados grandes de comprimidos. El recubrimiento no resultó factible.
    - 30 13. Se descargaron los comprimidos.
- [0387]** Se supone que la aglomeración de comprimidos puede evitarse, por ejemplo, incrementando la velocidad del bombo, mediante el uso de Estearato de Magnesio como agente antiadherente, o aplicando un sub-recubrimiento antes del curado.



**[0388]** Pruebas *in vitro* que incluyen la prueba de disolución, de ensayo y de uniformidad del contenido se realizaron como se describe a continuación:

5 **[0389]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a prueba *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37,0 °C. Se analizaron muestras por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5µm, Waters Atlantis dC18, 3,0 x 250 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico (pH 3,0) con detección UV a 220 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 y 12,0 horas.

10 **[0390]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a la prueba de ensayo. Se extrajo clorhidrato de oxycodona de dos conjuntos de diez comprimidos, cada uno con 900 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 1000 mL hasta que todos los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 5 µm, Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60° C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0 con detección UV a 280 nm.

15 **[0391]** Comprimidos curados durante 30 minutos (no recubiertos) se sometieron a la prueba de uniformidad de contenido. Se extrajo clorhidrato de oxycodona de 10 comprimidos independientes, cada uno con 90 mL de una mezcla 1:2 de acetonitrilo y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) bajo agitación magnética constante en un matraz aforado de 100 mL hasta que los comprimidos se dispersaron completamente o durante la noche. Las soluciones de las muestras se diluyeron y analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna  
20 de 5 µm, Waters Atlantis dC<sub>18</sub>, 3,0 x 250 mm, mantenida a 60 °C usando una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato potásico monobásico a un pH 3,0, con detección UV a 280 nm.

**[0392]** Los resultados se presentan en la Tabla 24.

**Tabla 24**

		<b>Ejemplo 24 Curado de 30 min</b>
Ensayo (% de HCl de oxycodona) <sup>1</sup>		95,7
Uniformidad del Contenido (% de HCl de oxycodona) <sup>1</sup>		94,9
Disolución (% Liberado) (n = 6)	1 hr	26
	2 hr	39
	4 hr	62
	8 hr	89
	12 hr	98
<sup>1</sup> en relación con lo declarado en la etiqueta de HCl de oxycodona		

25 **Ejemplo 25**

**[0393]** En el Ejemplo 25, se prepararon dos comprimidos diferentes de 400 mg que incluían 60 mg (Ejemplos **25.1** y **25.2**) y 80 mg (Ejemplos **25.3** y **25.4**) de HCl de oxycodona usando óxido de polietileno de alto peso molecular y óxido de polietileno de bajo peso molecular. Se prepararon dos lotes de 100 kg para cada formulación.

<b>Ingrediente</b>	<b>Ejemplo 25</b>	
	<b>mg/unidad</b>	<b>mg/unidad</b>
HCl de oxycodona	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente)	229,7	216

4.000.000; Polyox™ WSR- 301)				
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 100.000; Polyox™ WSR- N10)	106,3		100	
Estearato de Magnesio	4		4	
Peso Total del Comprimido con Núcleo (mg)	400		400	
<b>Ejemplo</b>	<b>25.1</b>	<b>25.2</b>	<b>25.3</b>	<b>25.4</b>
Tamaño Total del Lote	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg
<b>Recubrimiento</b>				
<b>Recubrimiento</b>	<b>mg/unidad</b>		<b>mg/unidad</b>	
Recubrimiento pelicular Opadry	16		16	
Peso Total del Comprimido (mg)	416		416	
<b>Ejemplo</b>	<b>25.1</b>	<b>25.2</b>	<b>25.3</b>	<b>25.4</b>
Tamaño del Lote de Recubrimiento (kg)	91,440	96,307	95,568	98,924

Las etapas del procesado para elaborar comprimidos fueron las siguientes:

1. El estearato de magnesio se pasó a través de una criba Sweco equipada con un tamiz de malla 20, hacia un recipiente aparte adecuado.
- 5 2. Un mezclador en “V” Gemco (con barra I) – 10 pies cúbicos se cargó en el siguiente orden:  
Aproximadamente ½ del óxido de polietileno WSR 301  
Clorhidrato de oxicodona  
Óxido de polietileno WSR N10  
Óxido de polietileno WSR 301 restante
- 10 3. Los materiales de la etapa 2 se mezclaron durante 10 minutos con la barra I activada.
4. Se cargó estearato de magnesio en el mezclador en “V” Gemco.
5. Los materiales de la etapa 4 se mezclaron durante 2 minutos con la barra I desactivada.
6. La mezcla de la etapa 5 se cargó dentro de un recipiente de acero inoxidable, limpio y tarado.
- 15 7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió a un peso objetivo en una prensa para comprimidos, de 40 estaciones, a 124.000 tph usando una herramienta estándar cóncava (grabada) y redonda de 13/32 pulgadas.
8. Los comprimidos de la etapa 7 se cargaron en un bombo de recubrimiento Accela-Coat de 48 pulgadas con una carga de 91,440 kg (Ejemplo 25.1), 96,307 kg (Ejemplo 25.2), 95,568 kg (Ejemplo 25.3) y 98,924 kg (Ejemplo 25.4).
9. La velocidad del bombo se fijó a entre 6 y 10 rpm y el lecho de comprimidos se calentó usando una temperatura del aire de escape para buscar una temperatura de entrada de 55° C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape se aproximó a 40° C, y continuó durante 10, 15 ó 16 minutos. Este recubrimiento pelicular inicial se realizó para proporcionar un “sobrerrecubrimiento” para que los comprimidos funcionasen como agente antiadherente durante el proceso de curado.
- 20 10. Después de la finalización del “sobrerrecubrimiento”, el lecho de comprimidos se calentó fijando la temperatura del aire de escape para alcanzar una temperatura objetivo del aire de entrada de 75 °C (Ejemplos 25.1 y 25.3) o para alcanzar una temperatura de escape objetivo de 78 °C (Ejemplos 25.2 y 25.4). Los comprimidos se curaron a la temperatura objetivo durante 65 minutos (Ejemplo 25.1), 52 minutos (Ejemplo 25.2), 80 minutos (Ejemplo 25.3) y 55 minutos (Ejemplo 25.4). Para los Ejemplos 25.1 y 25.3, el punto de inicio del curado (según se describe en el método 1) se inició una vez que la temperatura de entrada alcanzó la temperatura de entrada objetivo. Para los Ejemplos 25.2 y 25.4 el punto de inicio del curado (según se describe en el método 2) se inició una vez que la temperatura de escape
- 25

alcanzó la temperatura de escape objetivo. El perfil de temperatura de los procesos de curado de los Ejemplos 25.1 a 25.4 se presenta en las Tablas 25.1.1 a 25.4.1.

5 11. Durante el proceso de curado, la velocidad del bombo se aumentó desde 7 a 9 rpm (Ejemplos 25.1 y 25.3) y desde 10 a 12 rpm (Ejemplos 25.2 y 25.4). Para los ejemplos 25.1 a 25.4, se adicionaron 20 g de estearato de magnesio como agente antiadherente. El lecho de comprimidos se enfrió fijando la temperatura de escape a 30° C.

12. Después del enfriamiento, el lecho de comprimidos se calentó usando un reglaje de entrada de 53 °C. El recubrimiento pelicular se inició una vez que la temperatura de escape alcanzó 39 °C aproximadamente y continuó hasta que se alcanzó la ganancia de peso objetivo del 4%.

10 13. Después de completar el recubrimiento pelicular, el lecho de comprimidos se enfrió fijando la temperatura de escape a 27 °C. El lecho de comprimidos se enfrió a una temperatura de escape de 30° C o menor.

14. Se descargaron los comprimidos.

[0394] Se realizaron de la manera siguiente pruebas *in vitro* que incluían pruebas de resistencia a la rotura.

15 [0395] Comprimidos curados y recubiertos se sometieron a prueba in vitro usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Se analizaron muestras por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa en una columna de 3µm, Waters Atlantis dC18 de 3,0 x 150 mm, usando una fase móvil que consistía en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato potásico no básico (pH 3,0), con detección UV a 230 nm. Los instantes de tiempo del muestreo incluyen 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 y 12,0 horas.

[0396] Comprimidos no curados se sometieron a una prueba de resistencia a la rotura aplicando una fuerza de un máximo de 196 newtons usando un Aparato Schleuniger 2E/106 para evaluar la resistencia del comprimido a la rotura.

20 [0397] Los resultados se presentan en las Tablas 25.1.2 a 25.4.2

**Tabla 25.1.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.1**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. de entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Inicio del curado
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Finalización del curado, se adicionan 20 g de estearato de Mg
71	-	74	30	72	9	Comienza el enfriamiento
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Finalización del enfriamiento

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 25.1.2**

		<b>Ejemplo 25.1</b>	
		<b>no curados</b>	<b>curados, recubiertos</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	401 (n = 120)	-
	Resistencia a la rotura (N)	112 (n = 50)	-

**Tabla 25.2.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.2**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. de entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Inicio del curado
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Finalización del curado, se adicionan 20 g de estearato de Mg
86	-	80	30	77	12	Comienza el enfriamiento
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Finalización del enfriamiento

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

5

**Tabla 25.2.2**

		<b>Ejemplo 25.2</b>		
		<b>No curados</b>	<b>curados, recubiertos</b>	<b>curados, recubiertos</b>

			Datos Iniciales	Datos 2ª prueba
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Resistencia a rotura (N)	103 (n = 40)	-	-
			n=6	n=6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	23	24
	2 hr	-	39	43
	4 hr	-	62	70
	6 hr	-	79	88
	8 hr	-	90	99
	12 hr	-	97	103

**Tabla 25.3.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.3**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. de entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	55	65	39	7	
5	0	75	65	58	7	Inicio del curado
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Finalización del curado, se adicionan 20 g de estearato de Mg
86	-	75	30	72	9	Inicio del enfriamiento
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Finalización del enfriamiento

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 1, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 25.3.2**

		Ejemplo 25.3		
		No curados	curados, recubiertos Datos iniciales	curados, recubiertos Datos 2ª prueba
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Grosor (mm)	-	-	-
	Diámetro (mm)	-	-	-
	Resistencia a la rotura (N)	111 (n = 40)	-	-

**Tabla 25.4.1: Perfil de temperatura del proceso de curado para el Ej. 25.4**

Tiempo Total (min.)	Tiempo de Curado (min.) <sup>1</sup>	Temp. de entrada (°C) <sup>2</sup>	Temp. de escape fijada (°C)	Temp. de escape real (°C) <sup>3</sup>	Velocidad del bombo (rpm)	Comentarios
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Inicio del curado
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Finalización del curado, se adicionan 20 g de estearato de Mg
89	-	79	30	78	12	Inicio del enfriamiento
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Finalización del enfriamiento

<sup>1</sup> determinado de acuerdo con el método 2, <sup>2</sup> temperatura medida en la entrada, <sup>3</sup> temperatura medida en el escape.

**Tabla 25.4.2**

		<b>Ejemplo 25.4</b>		
		<b>No curados</b>	<b>curados, recubiertos Datos iniciales</b>	<b>curados, recubiertos Datos 2ª prueba</b>
Dimensiones del Comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Grosor (mm)	-	-	-
	Diámetro (mm)	-	-	-
	Resistencia a la rotura (N)	101 (n = 40)	-	-
			n=6	n=6
Disolución (% Liberado) SGF	1 hr	-	25	29
	2 hr	-	42	47
	4 hr	-	66	73
	6 hr	-	84	91
	8 hr	-	96	99
	12 hr	-	100	101

**Tabla 25.5**

	<b>Densidad (g/cm<sup>3</sup>)<sup>1</sup></b>			<b>Cambio de densidad después del curado (%)<sup>2</sup></b>
	No curados	Curado de 30 min	Curado de 60 min	
Ejemplo 25.1	1,205	1,153	1,138	-5,560
Ejemplo 25.3	1,207	1,158	1,156	-4,225

<sup>1</sup> La densidad se midió según se describió para el Ejemplo 13. El valor de la densidad es un valor medio de 3 comprimidos medidos; <sup>2</sup> El cambio de la densidad después del curado se corresponde con el cambio de densidad observado en % de los comprimidos curados durante 60 minutos en comparación con los comprimidos no curados.

5

**Ejemplo 26**

**[0398]** En el Ejemplo 26, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, monodosis, con cuatro tratamientos, cuatro periodos, cruzado de cuatro vías, en sujetos humanos sanos para evaluar las características farmacocinéticas y la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de oxicodona resistentes a la manipulación indebida (comprimidos de 10 mg de HCl de oxicodona de los Ejemplos 7.1 a 7.3 en relación con la formulación comercial OxyContin<sup>®</sup> (10 mg), en el estado de ayuno y alimentación.

10

**[0399]** Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

**Tratamientos de Prueba:**

**[0400]**

- Tratamiento **1A**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.3 (Formulación 1A) administrado en el estado de ayuno o alimentación.
- Tratamiento **1B**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.2 (Formulación 1B) administrado en el estado de ayuno o alimentación.
- Tratamiento **1C**: 1x comprimido de 10 mg de HCl de oxicodona del Ejemplo 7.1 (Formulación 1C) administrado en el estado de ayuno o alimentación.

**Tratamiento de Referencia:**

**[0401]**

- Tratamiento **OC**: 1x comprimido de OxyContin<sup>®</sup> de 10 mg administrado en el estado de ayuno o alimentación.

**[0402]** Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en el estado de ayuno o alimentación.

**[0403]** Debido a que este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona para minimizar acontecimientos adversos relacionados con opioides.

**Selección de los sujetos**

*Procedimientos de Selección*

**[0404]** Se realizaron los siguientes procedimientos de selección para todos los sujetos candidatos, en una visita de selección efectuada 28 días antes de la administración de la primera dosis:

- Consentimiento informado.
- Peso, altura, índice de masa corporal (IMC), y datos demográficos.
- Evaluación de criterios de inclusión/exclusión.
- Antecedentes médicos y de medicación, incluyendo medicación concomitante.
- Constantes vitales – presión sanguínea, frecuencia respiratoria, temperatura oral y frecuencia del pulso (después de estar sentado durante aproximadamente 5 minutos), y presión sanguínea y frecuencia de pulso después de estar de pie durante aproximadamente 2 minutos – y oximetría de pulso (SPO<sub>2</sub>), incluyendo la Consulta “¿Cómo se siente?”.
- Examen físico rutinario (se puede realizar de forma alternativa en el Registro del Periodo 1).
- Evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo bioquímica, hematología y urianálisis [UA]).
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
- Pruebas de detección para hepatitis (incluyendo antígeno de superficie de hepatitis B [HBsAg], anticuerpo de superficie de hepatitis B [HBsAb], anticuerpo de hepatitis C [anti-HCV]), y fármacos seleccionados de abuso.
- Prueba de embarazo en suero (sólo sujetos mujeres).
- Prueba de la hormona folículo estimulante (FSH) en suero (sólo mujeres postmenopáusicas)

*Criterios de Inclusión*

**[0405]** Se incluyeron en el estudio sujetos que cumplían los siguientes criterios.

- Varones y mujeres de 18 a 50 años, inclusive.
- Peso corporal entre 50 y 100 kg (110 y 220 lbs) y un IMC  $\geq 18$  y  $\leq 34$  (kg/m<sup>2</sup>).
- Sanos y libres de hallazgos anómalos significativos según se determina en el historial médico, por examen físico, constantes vitales, y ECG.
- Las mujeres en edad fértil deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y fiable (por ejemplo, barrera con espuma o gel espermicida adicional, dispositivo intrauterino, anticonceptivo hormonal (los anticonceptivos hormonales solos no son aceptables). Las mujeres postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas  $\geq 1$  año y tener elevada la FSH sérica.



- Estar dispuestos a ingerir todos los alimentos suministrados durante el estudio.

*Criterios de exclusión*

**[0406]** Los siguientes criterios excluyeron sujetos candidatos del estudio.

- Mujeres que están embarazadas (prueba positiva de la beta gonadotropina coriónica humana) o en lactancia.
- 5 - Cualquier abuso, como antecedente o actual, de fármacos o alcohol durante 5 años.
- Cualquier condición, como antecedente o actual, que pudiera interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco.
- Uso de una medicación que contenga opioides en los últimos 30 días.
- Antecedentes de sensibilidad conocida a oxycodona, naltrexona, o compuestos relacionados.
- 10 - Cualquier antecedente de náuseas o emesis frecuentes con independencia de la etiología.
- Cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo craneal con secuelas actuales.
- Participación en un estudio farmacológico clínico durante los 30 días anteriores a la dosis inicial en este estudio.
- Cualquier enfermedad significativa durante los 30 días anteriores a la dosis inicial en este estudio.
- 15 - Uso de cualquier medicación incluyendo una terapia sustitutiva de hormona tiroidea (se permiten anticonceptivos hormonales), vitaminas, suplementos herbarios y/o minerales durante los 7 días anteriores a la dosis inicial.
- Negación a abstenerse de ingerir alimentos durante 10 horas antes y 4 horas después de la administración de los fármacos de estudio y a abstenerse completamente de cafeína o xantina durante cada confinamiento.
- Consumo de bebidas alcohólicas durante las cuarenta y ocho (48) horas de la administración inicial del fármaco de estudio (Día 1) o en cualquier momento después de la administración inicial del fármaco de estudio.
- 20 - Antecedentes como fumador o usuario de productos con nicotina durante 45 días tras la administración del fármaco de estudio, o prueba positiva de cotinina en la orina.
- Sangre o productos sanguíneos donados durante 30 días antes de la administración de los fármacos de estudio o en cualquier momento durante el estudio, excepto si lo requiere este protocolo.
- 25 - Resultados positivos de detección de fármacos en la orina, detección de alcohol en el Registro de cada periodo, y HBsAg, HBsAb (a no ser que esté inmunizado), anti-HCV.
- Prueba positiva de provocación con HCl de Naloxona.
- Presencia del Síndrome de Gilbert o cualquier anomalía hepatobiliar conocida.
- El investigador cree que el sujeto es inapropiado por alguna(s) razón(es) no establecida(s) específicamente en los criterios de exclusión.

30 **[0407]** Se aleatorizaron para el estudio sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se previó que se aleatorizarían aproximadamente 34 sujetos, con un objetivo de 30 sujetos para completar el estudio. Cualquier sujeto que desistiera podía ser sustituido.

35 **[0408]** Los sujetos se asignaron al estado de ayuno o alimentación mediante el programa de asignación aleatoria (RAS) en una relación de 2:1, con veinte sujetos aleatorizados para un estado de ayuno y 10 sujetos aleatorizados para un estado de alimentación.

**Procedimientos de Registro**

**[0409]** En el Día -1 del Periodo 1, los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de provocación con HCl de Naloxona. Los resultados de la prueba debían resultar negativos para que los sujetos continuaran en el estudio. Se midieron las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> antes y después del HCl de Naloxona.

- 40 **[0410]** Además se realizaron los siguientes procedimientos para todos los sujetos en el Registro para cada periodo:
- Verificación de criterios de inclusión/exclusión, incluyendo la verificación de la disponibilidad de cumplir con los criterios de restricción de cafeína o xantina.
  - Examen físico rutinario en el Registro sólo del Periodo 1 (si es que no se realizó en la Selección).

- Constantes vitales-presión sanguínea, frecuencia respiratoria, y frecuencia del pulso (después de estar sentado durante 5 minutos aproximadamente) – y SPO<sub>2</sub>, incluyendo la Consulta, ¿Cómo se siente?

- Detección de alcohol (a través de prueba con alcoholímetro), cotinina y fármacos seleccionados de abuso.

- Prueba de embarazo en orina (para todos los sujetos mujeres).

5 - Verificación de antecedentes de medicación y médicos.

- Monitorización y registro de medicación concomitante.

- Monitorización y registro de acontecimientos adversos.

10 **[0411]** Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados de la detección de fármacos (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de la dosificación. Además, se verificaron el cumplimiento continuado con la medicación concomitante y otras restricciones, en el Registro y durante todo el estudio en la documentación fuente apropiada.

15 **[0412]** Antes de la primera dosis en el Periodo 1, los sujetos se aleatorizaron a una secuencia de tratamientos en la que se reciben tratamientos de prueba y de referencia en un orden específico. La secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS) fue preparado por un bioestadístico que no estuvo involucrado en la evaluación de los resultados del estudio. En este estudio se utilizó la aleatorización para aumentar la validez de las comparaciones estadísticas a través de los tratamientos.

**[0413]** Las secuencias de tratamientos para este estudio se presentan en la Tabla 26.1:

**Tabla 26.1**

	<b>Periodo 1</b>	<b>Periodo 2</b>	<b>Periodo 3</b>	<b>Periodo 4</b>
20 <b>Secuencia</b>		<b>Tratamiento</b>		
1	OC	1C	1A	1B
2	1A	OC	1B	1C
3	1B	1A	1C	OC
4	1C	1B	OC	1A

25 **Procedimientos del Estudio**

30 **[0414]** El estudio incluyó cuatro periodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Existió un periodo de lavado de siete días entre administraciones de dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, los sujetos fueron confinados en el sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y volvieron al sitio del estudio para procedimientos de 72 horas.

35 **[0415]** En cada periodo de estudio, a los sujetos se les administró una de las formulaciones de oxicodona de prueba (10 mg) o comprimidos de OxyContin<sup>®</sup> de 10 mg (OC) con 240 mL de agua, después de un ayuno por la noche de 10 horas (para tratamientos en ayuno). Los sujetos que recibieron tratamientos en ayuno continuaron ayunando durante 4 horas después de la dosificación. Los sujetos que recibieron tratamientos con alimentación comenzaron a ingerir la comida estándar (desayuno alto en grasas FDA) 30 minutos antes de la administración del fármaco. A los sujetos se les administró la dosis 30 minutos después del comienzo de la comida y no se permitieron alimentos durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

40 **[0416]** Los sujetos recibieron comprimidos de HCl de naltrexona de 50 mg a -12, 0, 12, 24, y 36 horas con respecto a cada dosificación de la formulación de prueba u OxyContin<sup>®</sup>.

**[0417]** Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de medicación de estudio. Los sujetos permanecieron en una posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

**[0418]** El muestreo del laboratorio clínico fue precedido por un ayuno (es decir, al menos 10 horas) de alimentos (sin incluir agua). No se requirió ayunar para los días del estudio sin dosificación.

45 **[0419]** Durante el estudio se registraron acontecimientos adversos y medicaciones concomitantes, y se monitorizaron constantes vitales (incluyendo presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria), y SPO<sub>2</sub>.

**[0420]** Las muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxicodona se obtuvieron para cada sujeto antes de la dosis y a 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

5 **[0421]** Para cada muestra, se tomaron 6 mL de sangre venosa por un catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contenían anticoagulante K<sub>2</sub>EDTA (tubos de extracción al vacío de 6 mL K<sub>2</sub>EDTA Vacutainer®). Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se cuantificaron por un método validado de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

**Procedimientos para Completar el Estudio**

10 **[0422]** Se realizaron los siguientes procedimientos en la clínica para todos los sujetos al Final del Estudio (Finalización del Estudio) o al producirse la interrupción del estudio:

- Evaluación de la medicación concomitante.
- Constantes vitales y SPO<sub>2</sub>, incluyendo la consulta ¿Cómo se siente?
- Examen físico.
- ECG de 12 derivaciones.
- 15 - Evaluaciones de laboratorio clínico (incluyendo bioquímica [ayuno de al menos 10 horas], hematología, y urianálisis).
- Evaluaciones de acontecimientos adversos.
- Prueba de embarazo en suero (sólo para sujetos mujeres).

**[0423]** Los resultados de este estudio se muestran en las Tablas 26.2 a 26.5.

**Tabla 26.2: Datos medios de métrica de la farmacocinética plasmática  
Tratamientos 1A, 1B, 1C y OC (estado de alimentación)**

20

Tratamiento 1A- Alimentación							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng-hr/mL)</b>	<b>(ng-hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	12	12	12	11	12	12	12
MEDIA	11,3	5,08	122	134	4,22	0,170	0,0833
SD	5,54	2,46	55,3	42,5	0,884	0,0292	0,195
MIN	0,372	1,00	1,13	86,2	3,34	0,114	0
MEDIANA	10,7	5,00	120	121	3,94	0,177	0
MAX	20,5	10,0	221	223	6,10	0,207	0,500
MEDIA GEOM.	8,63	NA	85,8	128	NA	NA	NA
Tratamiento 1B- Alimentación							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng-hr/mL)</b>	<b>(ng-hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	14,2	5,25	133	134	4,37	0,164	0,0833
SD	3,36	1,48	40,2	40,3	0,947	0,0283	0,195
MIN	8,11	3,00	63,7	64,5	3,28	0,0990	0

MEDIANA	14,2	5,00	126	127	4,22	0,165	0
MAX	18,5	8,00	205	207	7,00	0,211	0,500
MEDIA GEOM.	13,8	NA	127	128	NA	NA	NA
<b>Tratamiento 1C-Alimentación</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	17,1	4,21	138	139	4,41	0,162	0,0417
SD	4,66	1,21	42,9	42,9	0,843	0,0263	0,144
MIN	11,6	1,50	91,4	92,5	3,43	0,107	0
MEDIANA	16,5	4,50	122	123	4,03	0,173	0
MAX	27,9	6,00	218	219	6,49	0,202	0,500
MEDIA GEOM.	16,5	NA	133	134	NA	NA	NA
<b>Tratamiento OC- Alimentación</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	12	12	12	12	12	12	12
MEDIA	13,2	3,17	142	143	4,83	0,146	0
SD	3,20	1,85	39,3	39,5	0,702	0,0189	0
MIN	8,85	1,00	95,2	95,9	3,93	0,105	0
MEDIANA	12,3	2,25	124	125	4,76	0,146	0
MAX	18,1	6,00	218	219	6,59	0,176	0
MEDIA GEOM.	12,8	NA	137	138	NA	NA	NA
NA = no aplicable.							

**Tabla 26.3: Datos medios de la métrica de la farmacocinética plasmática  
Tratamientos 1A, 1B, 1C y OC (estado de ayuno)**

<b>Tratamiento 1A-en ayuno</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	20	20	20	20	20	20	20
MEDIA	8,84	4,60	109	111	4,66	0,156	0,0250

ES 2 388 591 T3

SD	2,25	1,90	20,1	20,3	1,26	0,0279	0,112
MIN	4,85	2,00	69,0	69,8	3,56	0,0752	0
MEDIANA	8,53	5,00	114	114	4,29	0,162	0
MAX	13,2	10,0	138	139	9,22	0,195	0,500
MEDIA GEOM.	8,56	NA	108	109	NA	NA	NA
<b>Tratamiento 1B-en ayuno</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	19	19	19	19	19	19	19
MEDIA	9,97	4,58	115	116	4,67	0,156	0
SD	1,82	1,18	23,8	23,8	1,24	0,0309	0
MIN	6,90	2,00	75,2	76,3	3,53	0,0878	0
MEDIANA	10,0	5,00	121	122	4,35	0,159	0
MAX	14,1	6,00	152	153	7,90	0,197	0
MEDIA GEOM.	9,81	NA	113	114	NA	NA	NA
<b>Tratamiento 1C-en ayuno</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	22	22	22	22	22	22	22
MEDIA	13,6	3,75	110	111	4,18	0,169	0,0227
SD	3,79	1,38	18,5	18,5	0,594	0,0256	0,107
MIN	8,64	1,00	70,6	71,1	2,92	0,135	0
MEDIANA	12,9	3,75	112	113	4,13	0,169	0
MAX	23,7	6,00	142	143	5,14	0,237	0,500
MEDIA GEOM.	13,2	NA	108	109	NA	NA	NA
<b>Tratamiento 0C-en ayuno</b>							
	<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>t<sub>máx</sub></b>	<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>AUC<sub>inf</sub></b>	<b>t<sub>1/2z</sub></b>	<b>λ<sub>z</sub></b>	<b>t<sub>lag</sub></b>
	<b>(ng/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(ng·hr/mL)</b>	<b>(hr)</b>	<b>(1/hr)</b>	<b>(hr)</b>
N	19	19	19	19	19	19	19
MEDIA	9,73	2,82	114	115	4,82	0,154	0
SD	1,67	0,960	26,0	26,2	1,41	0,0379	0
MIN	7,38	1,00	76,3	77,8	3,11	0,0839	0
MEDIANA	9,57	3,00	112	112	4,37	0,159	0

MAX	13,2	5,00	181	183	8,27	0,223	0
MEDIA GEOM	9,60	NA	112	113	NA	NA	NA
NA = no aplicable.							

**Tabla 26.4:**

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de Oxidodona: Biodisponibilidad Comprimidos de los Ejemplos 7.1 a 7.3 con respecto a OxyContin® de 10 mg En el estado de alimentación (Población: Análisis Completo)				
Comparación (Prueba vs. Ref.)	C <sub>máx</sub>		AUC <sub>t</sub>	
	Relación de medias de LS (prueba/referencia) <sup>a</sup>	Interv. confianza del 90% <sup>b</sup>	Relación de medias de LS (prueba/referencia) <sup>a</sup>	Interv. confianza del 90% <sup>b</sup>
1A vs. OC	67,5	[47,84 , 95,16]	62,6	[39,30 , 99,83]
1B vs. OC	108,0	[76,59 , 152,33]	92,9	[58,31, 148,14]
1C vs. OC	129,0	[91,54 , 182,07]	97,0	[60,83, 154,52]

<sup>a</sup> Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas; Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresado como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal (prueba = Tratamiento 1A, 1B, 1C; referencia = Tratamiento OC);

<sup>b</sup> intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

**Tabla 26.5:**

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de Oxidodona: Biodisponibilidad Comprimidos de los ejemplos 7.1 a 7.3 Con respecto a OxyContin® de 10 mg en el Estado de Ayuno (Población: Análisis Completo)				
Comparación (Prueba vs. Ref.)	C <sub>máx</sub>		AUC <sub>t</sub>	
	Relación de medias de LS (prueba/referencia) <sup>a</sup>	Interv. Confianza del 90% <sup>b</sup>	Relación de medias de LS (prueba/referen.) <sup>a</sup>	Interv. Confianza del 90% <sup>b</sup>
1A vs. OC	89,5	[82,76 , 96,89]	97,0	[92,26 , 102,79]
1B vs. OC	99,0	[91,33 , 107,30]	101,0	[95,42 , 106,57]
1C vs. OC	133,0	[123,23 , 143,86]	96,4	[91,43 , 101,68]

<sup>a</sup>Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas transformando de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas; Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal (prueba = Tratamiento 1A, 1B, 1C; referencia = Tratamiento OC); <sup>b</sup> intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

5

**Ejemplo 27**

[0424] En el Ejemplo 27, comprimidos de HCl de oxidodona del Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5 que contienen 10, 15, 20, 30, y 40 mg de HCl de oxidodona, respectivamente, se sometieron a una variedad de pruebas de resistencia a la manipulación indebida, usando fuerza mecánica y extracción química para evaluar su resistencia a la manipulación física y química.

10

**[0425]** Los resultados de las pruebas se comparan con datos de control, definidos como Ingrediente Farmacéutico Activo (API) liberado para comprimidos intactos después de una disolución *in vitro* en Fluido Gástrico Simulado sin enzimas (SGF) durante 45 minutos. Esta comparación se eligió como un punto de referencia para aproximarse a la cantidad de API presente en el cuerpo (después de 45 min) cuando el producto se toma según lo prescrito. Los resultados disponibles para la formulación comercializada actual, OxyContin™, también se presentan con fines comparativos.

**[0426]** Se elaboraron cinco comprimidos de potencia diferente (10, 15, 20, 30 y 40 mg de HCl de oxycodona, que se corresponden con el Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5). Todas las potencias de comprimidos tienen aproximadamente el mismo tamaño y peso, por lo tanto, se realizaron todas las pruebas sobre las potencias de comprimido de valor delimitador con la relación más baja de API con respecto a excipiente (10 mg, Ejemplo 7.2) y la relación más alta de API con respecto a excipiente (40 mg, Ejemplo 14.5). Además, las pruebas del nivel 1 se realizaron sobre las potencias de comprimido intermedias (15, 20 y 30 mg, Ejemplos 14.2, 14.3 y 14.4) para evaluar la resistencia a la manipulación física, y la posterior extracción química, cuando se utiliza un mortero con su mano de mortero correspondiente. Sobre estos comprimidos no se realizaron pruebas adicionales, ya que los niveles superiores de las pruebas utilizan un molinillo de café que dio como resultado distribuciones similares del tamaño de las partículas y una cantidad similar de API extraído para los comprimidos de valor delimitador molidos (Ejemplos 7.2 y 14.5).

**[0427]** Las técnicas experimentales utilizadas para estas pruebas se diseñaron para proporcionar procedimientos con el fin de simular y evaluar métodos de abuso comunes. Se definieron genéricamente cuatro niveles de resistencia a la manipulación indebida para proporcionar una aproximación del nivel relativo de resistencia a la manipulación indebida. Se consideraron varios planteamientos para la manipulación indebida; estos incluyen fuerza mecánica (aplicada para dañar el producto farmacológico), disponibilidad y toxicidad de disolventes de extracción, duración de la extracción y tratamiento térmico. Cada nivel superior de resistencia a la manipulación representa un aumento en el grado de dificultad necesario para manipular de forma indebida con éxito un producto farmacológico. Las definiciones de niveles de resistencia a la manipulación indebida, incluyendo ejemplos de equipos y reactivos, se presentan en la Tabla 27.1.

**Tabla 27.1: Definiciones y Ejemplos de las Pruebas**

Nivel	Definición	Grado de Dificultad	Ejemplos de Equipos	Ejemplos de Reactivos
0	Se puede abusar directamente sin preparación	Insignificante	N/A	Ninguno
1	Se abusa fácilmente del mismo a través de una variedad de medios sin reactivo o con un reactivo que se puede obtener fácilmente.  Los reactivos son ingeribles directamente y el tiempo de extracción es menor	Mínimo	Herramienta para aplastarlos (martillo, zapato, aplastador de píldoras, etcétera.)	agua, alcoholes destilados (vodka, ginebra, etcétera.), vinagre, bicarbonato sódico, aceite para cocinar
2	Se abusa fácilmente del mismo con una preparación adicional que requiere cierta planificación  Los reactivos son directamente ingeribles, aunque más dañinos, el tiempo de extracción es menor, y se aplica tratamiento térmico	Moderado	Herramientas para la preparación IV, herramienta para moler (molinillo de café, mezclador), horno microondas	etanol 100% (alcohol de grano, Everclear) soluciones ácidas y básicas fuertes
3	La preparación para su abuso requiere conocimientos de química farmacológica, incluye reactivos disponibles con menor facilidad, puede requerir herramientas industriales, involucra procesos complejos (por ejemplo, extracción en dos fases)	Sustancial	Molino de Impacto (por ejemplo, Fitzmill)	Además de los disolventes previamente enumerados: metanol, éter, isopropanol, acetona, acetato de etilo

Algunos reactivos son dañinos y no ingeribles directamente, aumentan el tiempo y la temperatura de extracción

**Resultados de las pruebas**

*Datos de Control (“tomados según se prescribe”) y límites de especificación*

5 **[0428]** Las pruebas de disolución sobre comprimidos intactos del Ejemplo 7.2, y los Ejemplos 14.2 a 14.5 se realizaron *in vitro* usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C. Se tomaron muestras a los 45 minutos de disolución y las mismas se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa. En la Tabla 27.2 se presentan los resultados promediados de un análisis por triplicado y en comparación con datos equivalentes para comprimidos OxyContin™ de 10 mg.

**Tabla 27.2: Resultados de Control - % de API Liberado a los 45 minutos**

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado a los 45 minutos					
	OxyContin™	Ej. 7.2	Ej. 14.2	Ej. 14.3	Ej. 14.4	Ej. 14.5
	10 mg	(10 mg)	(15 mg)	(20 mg)	(30 mg)	(40 mg)
Ninguna (comprimidos intactos)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

10

**[0429]** Además, la Tabla 27.3 contiene los límites de especificación de disolución de la hora uno para cada uno de los comprimidos estudiados. Esto ilustra el intervalo de liberación de fármaco aceptable en la hora uno para todas la formulaciones sometidas a prueba en este estudio. Se debe destacar que el límite superior aceptable para la liberación *in vitro* de una hora de HCl de oxycodona a partir de comprimidos de OxyContin de 10 mg es del 49%.

15

**Tabla 27.3: Límites de Especificación de la Disolución (% Liberado)**

Producto	Límite de Especificación de 1 Hr
Ejemplo 7.2	15-35
Ejemplo 14.2	15-35
Ejemplo 14.3	15-35
Ejemplo 14.4	15-35
Ejemplo 14.5	15-35
OxyContin™ de 10 mg	29-49

*Pruebas de Nivel 1*

**[0430]** Las pruebas de nivel uno incluyeron aplastamiento con un mortero y su mano correspondiente, y extracción simple.

20

*Resultados de Nivel 1 - Aplastamiento*

**[0431]** Después del aplastamiento con mortero y su mano correspondiente, se realizaron por triplicado pruebas de disolución *in vitro* para cada producto usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37 °C, según se describió anteriormente para los datos de control. Los comprimidos del Ejemplo 7.2 no se pudieron aplastar con un mortero y su mano correspondiente y, por lo tanto, la liberación del API no se incrementó significativamente en comparación con los resultados de control. A pesar de resultar difícil, los comprimidos de los Ejemplos 14.2 a 14.5 (comprimidos de 15, 20, 30 y 40 mg) se pudieron romper en grandes trozos

25



usando un mortero y su mano correspondiente y produciendo poco o nada de polvo. Esta reducción del tamaño de las partículas dio como resultado una liberación más alta del API; sin embargo, el hinchamiento de la matriz del comprimido, cuando se disuelve en SGF, proporciona protección contra la absorción rápida de la dosis ya que, después de 45 minutos, se liberó una cantidad menor que la mitad del API. Los comprimidos de OxyContin™ se redujeron fácilmente a polvo usando un mortero y su mano correspondiente lo cual dio como resultado la liberación de la mayoría del API. La Figura 40 contiene imágenes representativas de comprimidos aplastados. La Tabla 27.4 contiene los resultados promedio para el porcentaje de API liberado después del aplastamiento.

**Tabla 27.4: Resultados del Aplastamiento - % de API Liberado a los 45 Minutos**

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado a los 45 min.					
	OxyContin™ de 10 mg	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.2 (15 mg)	Ej. 14.3 (20 mg)	Ej. 14.4 (30 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos aplastados	92	20	41	44	42	43
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

**[0432]** Adicionalmente, los comprimidos del Ejemplo 14.5 no pudieron aplastarse entre dos cucharas demostrando que, para aplastar los comprimidos, sería necesario utilizar herramientas adicionales. En cambio, los comprimidos de OxyContin™ se aplastaron fácilmente entre dos cucharas.

*Resultados de Nivel 1 – Extracción Simple*

**[0433]** Los comprimidos del Ejemplo 7.2 y los Ejemplos 14.2 a 14.5 se aplastaron en un mortero y su mano correspondiente, y se agitaron vigorosamente en un agitador de acción de muñeca (*wrist-action*), recorriendo un ángulo de 10°, durante 15 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Tal como se mencionó anteriormente, los comprimidos del Ejemplo 7.2 no se vieron afectados por el aplastamiento en un mortero y su mano correspondiente, y por lo tanto, las cantidades de la extracción no aumentaron. Los comprimidos de los Ejemplos 14.2 a 14.5 se aplastaron usando un mortero y su mano correspondiente antes de la extracción. Debido al hinchamiento de la matriz del comprimido en los disolventes sometidos a prueba, los comprimidos aplastados siguieron siendo resistentes a la absorción rápida completa de la dosis, mientras que los comprimidos de OxyContin™ liberaron casi todo el API. La Tabla 27.5 contiene la cantidad promedio de API liberado en cada disolvente.

**Tabla 27.5: Resultados de la Extracción Simple - % de API Liberado a los 15 Minutos**

Comprimidos aplastados en Disolvente de Extracción	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado					
	OxyContin™ (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.2 (15 mg)	Ej. 14.3 (20 mg)	Ej. 14.4 (30 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Agua	92	8	32	30	28	51
EtOH 40% (v/v)	101	5	24	18	22	40
Vinagre	102	11	28	35	41	54
Aceite de Cocina	79	0	2	1	2	6
Solución de bicarbonato sódico 0,026M	95	6	26	25	29	50
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

*Pruebas de Nivel 2*

**[0434]** Las pruebas de nivel dos incluyeron molienda, preparación intravenosa (IV) simulada, tratamiento térmico y extracción.

*Resultados del Nivel 2 - Molienda*

5 **[0435]** Se trituraron comprimidos del Ejemplo 7.2 y Ejemplo 14.5 en un molinillo de café Cuisanart® con hojas de  
 acero inoxidable (modelo DCG-12BC) durante 1 minuto. Se determinó que la salida de energía del molinillo de café (1  
 minuto) era 10,5 kJ. Por triplicado, se retiró material equivalente a una unidad de dosificación y el mismo se analizó  
 mediante pruebas de disolución usando un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin  
 10 enzimas (SGF) a 37 °C, según se describió anteriormente para los datos de control. Después de un minuto, se molieron  
 comprimidos del Ejemplo 7.2 y del Ejemplo 14.5 para obtener distribuciones similares del tamaño de las partículas lo  
 cual dio como resultado que ambas potencias de comprimido liberaran aproximadamente la mitad del API. Los  
 comprimidos de OxyContin™ se molieron para obtener una mezcla de trozos más grandes y algo de polvo, lo cual dio  
 como resultado una liberación casi completa del API. La Tabla 27.6 contiene la cantidad promedio de API liberado de  
 los comprimidos molidos. Tal como se mencionó anteriormente, los comprimidos triturados d el Ejemplo 7.2 y 14.5 se  
 15 hinchan y se vuelven gelatinosos. Este fenómeno proporciona protección contra la absorción rápida de la dosis. La  
 Figura 41 contiene imágenes representativas de comprimidos molidos antes y después de la disolución.

**Tabla 27.6: Resultados de la Molienda - % de API Liberado a los 45 Minutos**

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos Molidos	93	47	52
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

*Velocidad Relativa de Disolución In Vitro*

20 **[0436]** Para evaluar la velocidad relativa de liberación del API, se recogieron muestras de disolución cada cinco  
 minutos desde t = 0 a t = 40 minutos para comprimidos molidos del Ej. 7.2 (molinillo de café) y comprimidos aplastados  
 de OxyContin™ de 10 mg (mortero y su mano correspondiente). El comprimido OxyContin™ se aplasta de manera más  
 sencilla y eficaz usando un mortero y su mano correspondiente. A pesar de que desde los comprimidos molidos del  
 Ejemplo 7.2 se libera aproximadamente la mitad del API durante 45 minutos, el mismo se libera a una velocidad gradual  
 25 que es característica de un producto liberado controlado. No se observa absorción rápida de la dosis. En cambio, la  
 disolución de comprimidos molidos de OxyContin™ da como resultado una absorción rápida completa de la dosis en 10  
 minutos. Esto se ilustra en la Figura 42.

*Distribución del Tamaño de las Partículas de Comprimidos Molidos*

30 **[0437]** Comprimidos molidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 (molinillo de café) y comprimidos aplastados de  
 OxyContin™ de 10 mg (mortero y su mano correspondiente) se analizaron por tamizado para evaluar la distribución del  
 tamaño de las partículas del material molido. Los comprimidos se tamizaron durante 12 minutos usando vibración. Los  
 tamices utilizados y los tamaños correspondientes de la malla se presentan en la Tabla 27.7. Según se muestra en los  
 gráficos de distribución del tamaño de las partículas en la Figura 43, entre el 70 y el 80% de los comprimidos molidos de  
 los Ejemplos 7.2 y 14.5 tiene un tamaño mayor que 600 µm. El gran tamaño de las partículas del material molido es  
 35 probablemente desagradable al esnifar las mismas. El OxyContin™ de 10 mg dio como resultado una distribución de  
 tamaño de las partículas mucho menor.

**Tabla 27.7: Tamaños del Tamiz y Tamaño Correspondiente de la Malla**

Número de Tamiz	Tamaño de Malla (µm)
30	600
40	425
60	250

80	180
120	125
200	75
325	45

#### Resultados de Nivel 2 – Preparación Intravenosa Simulada

[0438] Comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se molieron en el molinillo de café (según se describió anteriormente) y se colocaron en una cuchara. Los comprimidos de OxyContin™ de 10 mg se aplastaron entre dos cucharas. Se adicionaron dos mililitros de agua a cada cuchara para extraer o disolver el producto farmacológico. Los comprimidos molidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se volvieron viscosos después de adicionar agua, lo cual dio como resultado la posibilidad de extraer una cantidad pequeña (< 0,3 ml) del líquido con una jeringa de insulina y su análisis en relación con el contenido de API. Se recuperó muy poco API.

Se recuperó aproximadamente un mililitro que contenía la mitad del API para los comprimidos aplastados de OxyContin de 10 mg. La Tabla 27.8 contiene los resultados de la preparación intravenosa simulada.

**Tabla 27.8: Resultados de IV Simulada - % de API Liberado**

Preparación de la Muestra	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado		
	OxyContin™ (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Prep. IV simulada	49	1	4
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

#### Resultados de Nivel 2 – Tratamiento Térmico

[0439] El tratamiento térmico se intentó en el microondas; sin embargo, las pruebas no resultaron satisfactorias en volúmenes de agua pequeños. Entre 10 y 20 ml de agua hirviendo no pudieron contener el material de los comprimidos molidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5, y por lo tanto, la cantidad de agua se aumentó a 100 ml. Después de 3 minutos en potencia alta en un horno microondas de 800 Vatios (GE Modelo JE835), el líquido restante se analizó en relación con el contenido de API. Adicionalmente, se evaluó la extracción en una pequeña cantidad de agua hirviendo adicionando 10 ml de agua hirviendo a un vial que contenía un comprimido molido. El vial se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Según se muestra en la Tabla 27.9, después de aplicar el tratamiento térmico, el comprimido molido conservó propiedades de liberación controlada que evitaron la absorción rápida completa de la dosis. El experimento en microondas no se realizó sobre comprimidos aplastados de OxyContin; sin embargo, se presentan datos de comparación del experimento con agua hirviendo.

**Tabla 27.9: Resultados del Tratamiento Térmico - % de API Liberado**

Preparación de la Muestra	% HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Comprimidos molidos en 100 ml de agua caliente (3 min en microondas)	N/A	44	52
Comprimidos molidos con 10 ml de agua caliente (15 minutos de agitación)	89	58	61
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

*Resultados de Nivel 2 – Extracción*

5 **[0440]** Comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se molieron en un molinillo de café (según el método descrito anteriormente) y posteriormente se agitaron durante 15 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Los comprimidos de OxyContin™ se aplastaron usando un mortero y su mano correspondiente. La Tabla 27.10 contiene la cantidad promedio de API liberado en cada disolvente. Los comprimidos molidos siguieron siendo resistentes a la absorción rápida exhaustiva de la dosis en una variedad de disolventes.

**Tabla 27.10: Resultados de la Extracción - % de API Liberado a los 15 Minutos**

Comprimidos Molidos con Disolvente de Extracción	% de HCl de oxycodona <sup>1</sup> liberado		
	OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
EtOH 100%	96	53	48
HCl 0,1N	97	45	51
NaOH 0,2N	16	27	17
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta

*Pruebas de Nivel 3*

10 **[0441]** Las pruebas de nivel 3 incluyeron la extracción durante 60 minutos a Temperatura Ambiente (RT) y 50°C.

*Resultados del Nivel 3 – Extracción Avanzada (RT, 50°C)*

15 **[0442]** Comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se molieron en un molinillo de café (según el método descrito anteriormente) y posteriormente se agitaron vigorosamente durante 60 minutos en varios disolventes a temperatura ambiente. Adicionalmente, los comprimidos molidos se extrajeron en varios disolventes mantenidos a 50°C durante 60 minutos usando un baño de agua caliente. Se colocaron barras agitadoras en cada vial para agitar el líquido. Después de una hora de extracción, los comprimidos triturados conservaban algunas propiedades de liberación controlada que proporcionaban protección contra la absorción rápida completa de la dosis. La extracción a temperaturas elevadas no es significativamente más eficaz debido a la solubilidad aumentada de la matriz del comprimido a temperaturas más altas en la mayoría de los disolventes probados. En la Tabla 27.11, las cantidades liberadas para comprimidos de los Ejemplos 7.2 y 14.5 se comparan con la extracción de 15 minutos para comprimidos aplastados de OxyContin™ de 10 mg.

**Tabla 27.11: Resultados de la Extracción Avanzada - % de API Liberado a los 60 Minutos**

Comprimidos Molidos con Disolvente de Extracción	% de Oxycodona <sup>1</sup> Liberado (RT)			% de Oxycodona <sup>1</sup> Liberado (50°C)		
	*OxyContin (10 mg)	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)	*OxyContin 10 mg	Ej. 7.2 (10 mg)	Ej. 14.5 (40 mg)
Etanol 40% (v/v)	101	55	56	N/A	61	65
Etanol 100%	96	66	61		78	67
Aceite de cocina	79	2	4		7	4
HCl 0,1N	97	58	62		62	69
NaOH 0,2N	16	38	35		41	17
Isopropanol 70% (v/v)	97	48	35		49	69
Acetona	60	37	38		N/A	N/A
Metanol	92	71	82		72	61

Acetato de etilo	83	25	5	39	30
Éter	78	10	2	N/A	N/A
Control – comprimidos intactos (liberación de 45 min)	34	19	19	34	19

<sup>1</sup> con respecto a lo declarado en la etiqueta; \*Datos de OxyContin aplastado a 15 min con fines comparativos

### Ejemplo 28

**[0443]** En el Ejemplo 28, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos periodos, cruzado de dos vías, en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxycodona (10 mg) del Ejemplo 14.1 en relación con la formulación de OxyContin® comercial (10 mg) en el estado de alimentación.

**[0444]** Los tratamientos de estudio fueron los siguientes:

**Tratamiento de Prueba:** 1x comprimido del Ejemplo 14.1 (HCl de oxycodona de 10 mg) **Tratamiento de Referencia:** 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg

**[0445]** Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como dosis única en el estado de alimentación.

**[0446]** Debido a que este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona para minimizar acontecimientos adversos relacionados con opioides.

### Selección de sujetos

**[0447]** Los procedimientos de selección se realizaron según se describió para el Ejemplo 26.

**[0448]** En el estudio se incluyeron sujetos que cumplieron los criterios de inclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26. Se excluyeron del estudio sujetos candidatos de acuerdo con los criterios de exclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26, excepto que el ítem 11 de los criterios de exclusión para este estudio se refiere a la “negativa de abstenerse de alimentos durante 4 horas después de la administración de los fármacos de estudio y de abstenerse completamente de cafeína o xantina durante cada confinamiento”.

**[0449]** En el estudio se aleatorizaron sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se previó que se aleatorizarían aproximadamente 84 sujetos, con un objetivo de aproximadamente 76 sujetos para completar el estudio.

### Procedimientos de Registro

**[0450]** Los procedimientos de registro realizados en el día -1 del periodo 1 y al producirse el registro para cada periodo se realizaron según se describió en el Ejemplo 26. Las muestras de laboratorio (hematología, bioquímica, y urianálisis) antes de la dosis (sólo Día -1, Periodo 1) se recogieron después de que se hubieran medido las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> tras un ayuno por la noche (10 horas).

**[0451]** Antes de la primera dosis en el Periodo 1, se aleatorizaron sujetos a una secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS) según se ha descrito para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamientos para este estudio se presentan en la Tabla 28.1.

**Tabla 28.1**

	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia	Tratamiento	
1	1x OxyContin® de 10 mg	1x Ejemplo 14.1
2	1x Ejemplo 14.1	1x OxyContin® de 10 mg

### Procedimientos de estudio

**[0452]** El estudio incluyó dos periodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Se produjo un periodo de lavado de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante

cada periodo, se confinaron sujetos en el sitio de estudio desde el día anterior a la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y los sujetos volvieron al sitio del estudio para procedimientos de 72 horas.

5 **[0453]** En cada periodo de estudio, tras un ayuno de 10 horas por la noche, los sujetos se alimentaron con una comida estándar (desayuno alto en grasas FDA) 30 minutos antes de la administración o bien de la formulación del Ejemplo 14.1 ó bien de los comprimidos de OxyContin® de 10 mg con 240 mL de agua. No se permitieron alimentos durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

**[0454]** Los sujetos recibieron comprimidos de HCl de naltrexona de 25 mg a -12, 0, y 12 horas con respecto a la dosificación de la formulación del Ejemplo 14.1 ó el OxyContin®.

10 **[0455]** Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de la formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron en una posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

**[0456]** No se requirió ayunar para los días en el estudio sin dosificación.

15 **[0457]** Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicaciones concomitantes, y se monitorizaron las constantes vitales (incluyendo presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso, y frecuencia respiratoria) y la SPO<sub>2</sub>.

**[0458]** Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxycodona para cada sujeto antes de la dosis y a 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

20 **[0459]** Para cada muestra, se tomaron 6 mL de sangre venosa por un catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contenían anticoagulante K<sub>2</sub>EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxycodona se cuantificaron por un método validado de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

**[0460]** Los procedimientos de finalización del estudio se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

**[0461]** Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 28.2.

**Tabla 28.2:**

Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de Oxycodona: Biodisponibilidad Formulación del Ejemplo 14.1 con respecto a OxyContin® 10 mg en Estado de Alimentación (Población: Análisis Completo)						
Métrica	Media de LS <sup>a</sup>				Prueba/Referencia <sup>c</sup>	Intervalo de Confianza del 90% <sup>d</sup>
	N	(Prueba) <sup>b</sup>	N	(Referencia) <sup>b</sup>		
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	79	13,9	81	13,3	105	(101,06; 108,51)
AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	79	138	81	145	95,7	(93,85; 97,68)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/mL)	79	139	81	146	95,6	(93,73; 97,53)

<sup>a</sup> Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

<sup>b</sup> Prueba = comprimido del Ejemplo 14.1; Referencia = comprimido de OxyContin® de 10 mg

<sup>c</sup> Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a la escala lineal.

<sup>d</sup> intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

25

**[0462]** Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.1 son bioequivalentes a los comprimidos de OxyContin® de 10 mg en el estado de alimentación.

**Ejemplo 29**

30 **[0463]** En el Ejemplo 29, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, con dos tratamientos, de dos periodos, cruzado de dos vías, en sujetos humanos sanos para evaluar la bioequivalencia de la

formulación de HCl de oxycodona (10 mg) del Ejemplo 14.1 en relación con la formulación de OxyContin® comercial (10 mg) en el estado de ayuno.

[0464] Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

**Tratamiento de prueba:** 1x comprimido del Ejemplo 14.1 (HCl de oxycodona de 10 mg)

5 **Tratamiento de referencia:** 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg

[0465] Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como dosis única en el estado de ayuno.

[0466] Debido a que el estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opiode clorhidrato de naltrexona para minimizar acontecimientos adversos relacionados con opioides.

10 **Selección de sujetos**

[0467] Los procedimientos de selección se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

[0468] En el estudio se incluyeron sujetos que cumplían los criterios de inclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26. Se excluyeron del estudio sujetos candidatos de acuerdo con los criterios de exclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26.

15 [0469] En el estudio se aleatorizaron sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se previó que se aleatorizarían aproximadamente 84 sujetos, con un objetivo de aproximadamente 76 sujetos para completar el estudio.

**Procedimientos de registro**

20 [0470] Los procedimientos de registro realizados en el día -1 del periodo 1, y al producirse el registro para cada periodo se realizaron según se describe en el Ejemplo 26. Se recogieron muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urianálisis) antes de la dosis (Día -1, Periodo 1 solamente), después de que se hubieran medido las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> tras un ayuno por la noche (10 horas).

25 [0471] Antes de la primera dosis en el Periodo 1, se aleatorizaron sujetos a una secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS), según se ha descrito para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamientos para este estudio se presentan en la Tabla 29.1.

**Tabla 29.1**

	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia	Tratamiento	
1	1x OxyContin® 10 mg	1x Ejemplo 14.1
2	1x Ejemplo 14.1	1x OxyContin® 10 mg

**Procedimientos del Estudio**

30 [0472] El estudio incluyó dos periodos de estudio, cada uno con una administración de una dosis única. Se produjo un periodo de lavado de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, los sujetos se confinaron en el sitio de estudio desde el día anterior a la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y volvieron al sitio de estudio para procedimientos de 72 horas.

35 [0473] En cada periodo de estudio, a los sujetos se les administró la formulación del Ejemplo 14.1 ó comprimidos de 10 mg de OxyContin® con 240 mL de agua, tras un ayuno de 10 horas durante la noche. Los sujetos continuaron el ayuno de alimentos durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

[0474] Los sujetos recibieron comprimidos de 25 mg de HCl de naltrexona a -12, 0 y 12 horas con respecto a la dosificación de la formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®.

40 [0475] Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de la formulación del Ejemplo 14.1 u OxyContin®. Los sujetos permanecieron en posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

[0476] Al muestreo de laboratorio clínico (Día -1) le precedió un ayuno (es decir, al menos 10 horas) de alimentos (sin incluir agua). No se requirió ayuno para los días de estudio sin dosificación.

5 [0477] Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicaciones concomitantes, y se monitorizaron las constantes vitales (incluyendo presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y la SPO<sub>2</sub>.

[0478] Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxycodona para cada sujeto antes de la dosis y a 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas post-dosis para cada periodo.

10 [0479] Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venosa vía catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contenían anticoagulante K<sub>2</sub>EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxycodona se cuantificaron mediante un método validado de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

[0480] Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

[0481] Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 29.2.

**Tabla 29.2:**

<i>Resultados Estadísticos de la Métrica de la Farmacocinética de Oxycodona: Biodisponibilidad Formulación del Ejemplo 14.1 con respecto a OxyContin® 10 mg en Estado de Ayuno (Población: Análisis Completo)</i>						
Métrica	Media de LS <sup>a</sup>				Prueba/Referencia <sup>c</sup>	Intervalo de Confianza del 90% <sup>d</sup>
	N	(Prueba) <sup>b</sup>	N	(Referencia) <sup>b</sup>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	81	9,36	81	9,15	102	(99,35, 105,42)
AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	81	107	81	109	98,3	(95,20, 101,48)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/mL)	81	108	81	110	98,0	(94,94, 101,19)

<sup>a</sup> Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar las medias en ln de nuevo a la escala lineal, es decir, medias geométricas.

<sup>b</sup> Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.1; Referencia = Comprimido de 10 mg de OxyContin®.

<sup>c</sup> Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal.

<sup>d</sup> Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

15

[0482] Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.1 son bioequivalentes a los comprimidos de 10 mg de OxyContin® en el estado de ayuno.

**Ejemplo 30**

20 [0483] En el Ejemplo 30, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos periodos, cruzado, de dos vías, en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxycodona (40 mg) del Ejemplo 14.5, con respecto a la formulación de OxyContin® (40 mg) comercial en estado de alimentación.

[0484] Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

**Tratamiento de prueba:** 1x comprimido (40 mg de HCl de oxycodona) del Ejemplo 14.5

25 **Tratamiento de referencia:** 1x comprimido de 40 mg de OxyContin®

[0485] Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en estado de alimentación

[0486] Como este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opiode clorhidrato de naltrexona para minimizar acontecimientos adversos relacionados con opiodes.



**Selección de sujetos**

[0487] Los procedimientos de selección se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

[0488] En el estudio se incluyeron sujetos que cumplían los criterios de inclusión, según se ha descrito para el Ejemplo 26. Se excluyeron del estudio sujetos candidatos de acuerdo con los criterios de exclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26, excepto que el ítem 11 de los criterios de exclusión para este estudio se refiere a “negación de abstenerse de alimentación durante 4 horas después de la administración de los fármacos de estudio, y de abstenerse completamente de cafeína o xantina durante cada confinamiento”.

[0489] En el estudio se aleatorizaron sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se previó que se aleatorizarían aproximadamente 84 sujetos, con un objetivo de aproximadamente 76 sujetos para completar el estudio.

**Procedimientos de registro**

[0490] Los procedimientos de registro realizados en el día -1 del periodo 1 y al producirse el registro para cada periodo se realizaron según se describe en el Ejemplo 26. Se recogieron muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urianálisis) antes de la dosis (Día -1, Periodo 1 solamente) después de que se hubieran medido las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> tras un ayuno durante un mínimo de 4 horas.

[0491] Antes de la primera dosis en el Periodo 1, se aleatorizaron sujetos para una secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS), según se describe para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamientos para este estudio se presentan en la Tabla 30.1.

**Tabla 30.1**

	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia	Tratamiento	
1	1x OxyContin <sup>®</sup> 40 mg	1x Ejemplo 14.5
2	1x Ejemplo 14.5	1x OxyContin <sup>®</sup> 40 mg

**Procedimientos del Estudio**

[0492] El estudio incluyó dos periodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Se produjo un periodo de lavado de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, se confinaron sujetos en el sitio de estudio desde el día anterior a la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas tras la administración de los fármacos de estudio, y los sujetos volvieron al sitio de estudio para procedimientos de 72 horas.

[0493] En cada periodo de estudio, después de un ayuno de 10 horas por la noche, los sujetos fueron alimentados con una comida estándar (desayuno alto en grasas FDA) 30 minutos antes de la administración o bien de la formulación del Ejemplo 14.5 ó bien de comprimidos de 40 mg de OxyContin<sup>®</sup> con 240 mL de agua. No se permitió ningún alimento durante por lo menos 4 horas después de la dosis.

[0494] Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de HCl de naltrexona a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a la dosificación de la formulación del Ejemplo 14.5 o de OxyContin<sup>®</sup>.

[0495] Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de formulación del Ejemplo 14.5 u OxyContin<sup>®</sup>. Los sujetos permanecieron en posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

[0496] No se requirió ayuno para los días de estudio sin dosificación.

[0497] Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicaciones concomitantes, y se monitorizaron las constantes vitales (incluyendo presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y la SPO<sub>2</sub>.

[0498] Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxycodona para cada sujeto antes de la dosis y a las 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas post-dosis para cada periodo.

[0499] Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venosa vía un catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contenían anticoagulante K<sub>2</sub>EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxycodona se cuantificaron mediante un método validado de cromatografía líquida - espectrometría de masas en tándem.

[0500] Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se describe para el Ejemplo 26.

[0501] Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 30.2.

**Tabla 30.2**

<i>Resultados Estadísticos de la Métrica Farmacocinética de Oxycodona: Biodisponibilidad Formulación del Ejemplo 14.5 con respecto a OxyContin® de 40 mg en Estado de Alimentación (Población: Análisis Completo)</i>						
Métrica	Media de LS <sup>a</sup>				Prueba/Referencia <sup>c</sup>	Intervalo de 90% de confianza <sup>d</sup>
	N	(Prueba) <sup>b</sup>	N	(Referencia) <sup>b</sup>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	76	59,8	80	59,9	99,9	(95,40 , 104,52)
AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	76	514	80	556	92,5	(90,01 , 94,99)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/mL)	76	516	80	558	92,4	(90,00 , 94,96)

<sup>a</sup> Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas transformando de nuevo a la escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

<sup>b</sup> Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.5; Referencia = Comprimido de 40 mg de OxyContin®.

<sup>c</sup> Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal.

<sup>d</sup> Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

5 [0502] Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.5 son bioequivalentes a comprimidos de 40 mg de OxyContin® en estado de alimentación.

### Ejemplo 31

10 [0503] En el Ejemplo 31, se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, unicéntrico, monodosis, de dos tratamientos, de dos periodos, cruzado, de dos vías, en sujetos humanos sanos, para evaluar la bioequivalencia de la formulación de HCl de oxycodona (40 mg) del Ejemplo 14.5 con respecto a la formulación comercial de OxyContin® (40 mg) en estado de ayuno.

[0504] Los tratamientos del estudio fueron los siguientes:

**Tratamiento de prueba:** 1x comprimido (40 mg de HCl de oxycodona) del Ejemplo 14.5

**Tratamiento de referencia:** 1x comprimido de 40 mg de OxyContin®

15 [0505] Cada uno de los tratamientos se administró oralmente con 8 onzas (240 mL) de agua como una dosis única en el estado de ayuno.

[0506] Como este estudio se realizó en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opioide clorhidrato de naltrexona para minimizar acontecimientos adversos relacionados con opioides.

### Selección de los sujetos

20 [0507] Los procedimientos de selección se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

[0508] En el estudio se incluyeron sujetos que cumplieran los criterios de inclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26. Se excluyeron del estudio sujetos candidatos de acuerdo con los criterios de exclusión según se ha descrito para el Ejemplo 26.

25 [0509] En el estudio se aleatorizaron sujetos que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Se previó que se aleatorizarían aproximadamente 84 sujetos, con un objetivo de aproximadamente 76 sujetos para completar el estudio.

**Procedimientos de registro**

5 [0510] Los procedimientos de registro realizados el día -1 del periodo 1 y al producirse el registro para cada periodo se realizaron según se ha descrito en el Ejemplo 26. Se recogieron muestras de laboratorio (hematología, bioquímica y urianálisis) antes de la dosis (Día -1, Periodo 1 solamente) después de que se hubieran medido las constantes vitales y la SPO<sub>2</sub> tras un ayuno durante un mínimo de 4 horas.

[0511] Antes de la primera dosis en el Periodo 1, se aleatorizaron sujetos para una secuencia de tratamientos de acuerdo con el programa de asignación aleatoria (RAS), según se ha descrito para el Ejemplo 26. Las secuencias de tratamientos para este estudio se presentan en la Tabla 31.1.

**Tabla 31.1**

	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia	Tratamiento	
1	1x OxyContin <sup>®</sup> 40 mg	1x Ejemplo 14.5
2	1x Ejemplo 14.5	1x OxyContin <sup>®</sup> 40 mg

10

**Procedimientos del Estudio**

15 [0512] El estudio incluyó dos periodos de estudio, cada uno con una administración monodosis. Se produjo un periodo de lavado de al menos seis días entre las administraciones de las dosis en cada periodo de estudio. Durante cada periodo, se confinaron sujetos en el sitio de estudio desde el día antes de la administración de los fármacos de estudio hasta 48 horas tras la administración de los fármacos de estudio, y los sujetos volvieron al sitio de estudio para procedimientos de 72 horas.

[0513] En cada periodo de estudio, después de un ayuno de 10 horas por la noche, a los sujetos se les administraron o bien la formulación del Ejemplo 14.5 ó bien comprimidos de 40 mg de OxyContin<sup>®</sup> con 240 mL de agua. Los sujetos continuaron con el ayuno de alimento durante por lo menos 4 horas post-dosis.

20 [0514] Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de HCl de naltrexona a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas con respecto a la dosificación de la formulación del Ejemplo 14.5 ó de OxyContin<sup>®</sup>.

[0515] Los sujetos estaban de pie o sentados en posición erguida mientras recibían su dosis de formulación del Ejemplo 14.5 u OxyContin<sup>®</sup>. Los sujetos permanecieron en posición erguida durante un mínimo de 4 horas.

[0516] No se requirió ayuno para los días de estudio sin dosificación.

25 [0517] Durante el estudio, se registraron acontecimientos adversos y medicaciones concomitantes, y se monitorizaron las constantes vitales (incluyendo presión sanguínea, temperatura corporal, frecuencia de pulso y frecuencia respiratoria) y la SPO<sub>2</sub>.

30 [0518] Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de oxycodona para cada sujeto antes de la dosis y a las 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48; y 72 horas post-dosis para cada periodo.

[0519] Para cada muestra, se recogieron 6 mL de sangre venosa vía catéter permanente y/o venopunción directa en tubos que contenían anticoagulante K<sub>2</sub>EDTA. Las concentraciones plasmáticas de oxycodona se cuantificaron mediante un método validado de cromatografía líquida - espectrometría de masas en tándem.

[0520] Los procedimientos para completar el estudio se realizaron según se ha descrito para el Ejemplo 26.

35 [0521] Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 31.2.

**Tabla 31.2:**

<i>Resultados Estadísticos de la Métrica de la Farmacocinética de Oxycodona: Biodisponibilidad Formulación del Ejemplo 14.5 con respecto a OxyContin<sup>®</sup> de 40 mg en Estado de Ayuno (Población: Análisis Completo)</i>						
Métrica	Media de LS <sup>a</sup>				Prueba/Referencia <sup>c</sup>	Intervalo de confianza del 90% <sup>d</sup>
	N	(Prueba) <sup>b</sup>	N	(Referencia) <sup>b</sup>		

C <sub>max</sub> (ng/mL)	85	46,1	83	47,7	96,6	(92,80 , 100,56)
AUC <sub>t</sub> (ng*hr/mL)	85	442	83	463	95,5	(92,93 , 98,18)
AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/mL)	85	444	82	468	94,8	(92,42, 97,24)

<sup>a</sup> Media de mínimos cuadrados del ANOVA. Medias métricas en logaritmo natural (ln) calculadas al transformar de nuevo a escala lineal las medias en ln, es decir, medias geométricas.

<sup>b</sup> Prueba = Comprimido del Ejemplo 14.5; Referencia = Comprimido de 40 mg de OxyContin<sup>®</sup>.

<sup>c</sup> Relación de medias métricas para métrica transformada por ln (expresada como un porcentaje). Relación transformada por ln, transformada de nuevo a escala lineal.

<sup>d</sup> Intervalo de confianza del 90% para relación de medias métricas (expresado como un porcentaje). Límites de confianza transformados por ln, transformados de nuevo a escala lineal.

**[0522]** Los resultados muestran que los comprimidos del Ejemplo 14.5 son bioequivalentes a comprimidos de 40 mg de OxyContin<sup>®</sup> en el estado de ayuno.

**Otras realizaciones de la invención se refieren a:**

5 **[0523]**

1. Un proceso de preparación de una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:

(a) combinar al menos

10

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y

(2) al menos un agente activo,

para formar una composición;

(b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y

15

(c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto.

20

2. El proceso del punto 1, en el que en la etapa c) la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 5 minutos.

3. El proceso del punto 1, en el que en la etapa c) la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 15 minutos.

25

4. El proceso del punto 1, 2 ó 3, en el que en la etapa b) se da forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada en forma de comprimido.

5. El proceso del punto 4, en el que en la etapa b) se da forma a la composición mediante compresión directa de dicha composición.

30

6. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que en la etapa c) la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C o al menos aproximadamente 62°C, de forma preferente aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C.

7. El proceso del punto 6, en el que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura desde aproximadamente 62°C hasta aproximadamente 90°C, desde aproximadamente 65°C hasta aproximadamente 90°C o desde aproximadamente 68°C hasta aproximadamente 90°C.

8. El proceso del punto 6, en el que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 62°C o al menos aproximadamente 68°C durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 5 horas o desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 3 horas.
- 5 9. El proceso del punto 6, en el que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 62°C o al menos aproximadamente 68°C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 15 minutos.
- 10 10. El proceso del punto 6, en el que la forma de dosificación se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C o al menos aproximadamente 62°C, de forma preferente al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C o desde aproximadamente 62°C hasta aproximadamente 85°C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos o al menos aproximadamente 90 minutos.
- 15 11. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 10, en el que la formulación matricial de liberación prolongada en la etapa c) se somete a una temperatura de al menos aproximadamente 60 °C o al menos aproximadamente 62°C, pero menor que aproximadamente 90°C o menor que aproximadamente 80°C.
- 20 12. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un horno con una temperatura interior.
- 25 13. El proceso del punto 12, en el que la temperatura de la etapa c) es la temperatura interior objetivo del horno y en el que la etapa de curado comienza cuando la temperatura interior del horno alcanza dicha temperatura, y la etapa de curado finaliza o bien cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura interior del horno cae posteriormente por debajo de dicha temperatura en más de aproximadamente 10°C o por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o bien cuando la temperatura interior del horno cae por debajo de dicha temperatura en un perfil de temperatura parabólico o triangular.
- 30 14. El proceso del punto 13, en el que el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta y en el que dicha temperatura es preferentemente al menos aproximadamente 68 °C y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 20 horas.
- 35 15. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un dispositivo de curado por convección que comprende una temperatura del aire de entrada, una temperatura del aire de escape y/o una sonda de temperatura.
- 40 16. El proceso del punto 15, en el que la temperatura de la etapa c) se define como la temperatura objetivo del aire de entrada y en el que la etapa de curado comienza cuando la temperatura del aire de entrada alcanza dicha temperatura y la etapa de curado finaliza o bien cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura del aire de entrada posteriormente cae por debajo de dicha temperatura en más de aproximadamente 10°C o por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o bien cuando la temperatura del aire de entrada cae por debajo de dicha temperatura en un perfil de temperatura triangular o parabólico.
- 45 17. El proceso del punto 16, en el que el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta y en el que dicha temperatura es preferentemente al menos aproximadamente 72°C y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 2 horas.
- 50 18. El proceso del punto 15, en el que la temperatura de la etapa c) es la temperatura objetivo del aire de escape y en el que la etapa de curado comienza cuando la temperatura del aire de escape alcanza dicha temperatura y la etapa de curado finaliza o bien cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura del aire de escape posteriormente cae por debajo de dicha temperatura en más de aproximadamente 10°C o por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o bien cuando la temperatura del aire de escape cae por debajo de dicha temperatura en un perfil de temperatura triangular o parabólico.
19. El proceso del punto 18, en el que el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta y en el que dicha temperatura es preferentemente al menos aproximadamente 68°C y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 2 horas.
20. El proceso del punto 15, en el que la temperatura de la etapa c) es la temperatura objetivo de las formulaciones matriciales de liberación prolongada y en el que la etapa de curado comienza cuando la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada alcanza dicha temperatura y la etapa de curado finaliza o bien cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura de las formulaciones matriciales de liberación prolongada posteriormente cae por debajo de dicha temperatura en más de aproximadamente 10°C o por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o bien cuando la temperatura de las formulaciones

- matriciales de liberación prolongada cae por debajo de dicha temperatura en un perfil de temperatura triangular o parabólico.
21. El proceso del punto 15, en el que la temperatura de la etapa c) es la temperatura objetivo medida usando una sonda de temperatura y en el que la etapa de curado comienza cuando la temperatura medida usando la sonda de temperatura alcanza dicha temperatura y la etapa de curado finaliza o bien cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura medida usando la sonda de temperatura posteriormente cae por debajo de dicha temperatura en más de aproximadamente 10°C o por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o bien cuando la temperatura medida usando la sonda de temperatura cae por debajo de dicha temperatura en un perfil de temperatura parabólico o triangular.
22. El proceso del punto 21, en el que el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta y en el que dicha temperatura es preferentemente al menos aproximadamente 68°C y el tiempo de curado está preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 2 horas.
23. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 11 y 15 a 22, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un lecho de formulaciones matriciales de liberación prolongada de flujo libre.
24. El proceso del punto 23, en el que el curado tiene lugar en un bombo de recubrimiento.
25. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 24, que comprende una etapa adicional de recubrimiento de la formulación matricial de liberación prolongada, curada.
26. El proceso del punto 25, que comprende las etapas de:
- (a) combinar al menos
    - (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y
    - (2) al menos un agente activo,
 para formar una composición;
  - (b) dar forma a dicha composición para formar la formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido mediante compresión directa;
  - (c) curar dicho comprimido
    - sometiendo un lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura desde aproximadamente 62°C hasta aproximadamente 90°C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto en un bombo de recubrimiento y
    - posteriormente enfriando el lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura inferior a aproximadamente 50°C;
 y posteriormente
    - (d) recubrir la forma de dosificación en dicho bombo de recubrimiento.
27. Un proceso de preparación de una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende al menos las etapas de:
- (a) combinar al menos
    - (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, y
    - (2) al menos un agente activo,
 para formar una composición;
  - (b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y
  - (c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en donde dicho óxido de polietileno se funde al menos parcialmente.

28. El proceso del punto 27, en el que en la etapa b) se da forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada en forma de comprimido.
29. El proceso del punto 28, en el que en la etapa b) se da forma a la composición mediante compresión directa de dicha composición.
- 5 30. El proceso del punto 29, en el que al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 40% o al menos aproximadamente 75% del óxido de polietileno de alto peso molecular se funde.
31. El proceso del punto 30, en el que aproximadamente 100% del óxido de polietileno de alto peso molecular se funde.
32. El proceso de uno cualquiera de los puntos 27 a 31, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un horno.
- 10 33. El proceso de uno cualquiera de los puntos 27 a 31, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un dispositivo de curado por convección.
34. El proceso de uno cualquiera de los puntos 27 a 31, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un lecho de formulaciones matriciales de liberación prolongada de flujo libre.
35. El proceso del punto 34, en el que el curado tiene lugar en un bombo de recubrimiento.
- 15 36. El proceso de uno cualquiera de los puntos 27 a 35, que comprende una etapa adicional de recubrimiento de la formulación matricial de liberación prolongada, curada.
37. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 36, en el que el agente activo es un analgésico opioide.
- 20 38. El proceso del punto 37, en el que el analgésico opioide se selecciona del grupo de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 25 39. El proceso del punto 37, en el que el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 30 40. El proceso del punto 39, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de oxycodona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oxycodona.
41. El proceso del punto 40, en el que la forma de dosificación comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona.
- 35 42. El proceso de uno cualquiera de los puntos 39 a 41, en el que el agente activo es clorhidrato de oxycodona y el clorhidrato de oxycodona tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, de forma preferente menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, o menor que aproximadamente 5 ppm.
43. El proceso del punto 37, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de oximorfona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oximorfona.
- 40 44. El proceso del punto 43, en el que la forma de dosificación comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oximorfona.
45. El proceso del punto 37, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de hidromorfona.
- 45 46. El proceso del punto 45, en el que la forma de dosificación comprende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.
47. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 46, en el que el por lo menos un óxido de polietileno tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 2.000.000 hasta 8.000.000.

48. El proceso del punto 47, en el que el por lo menos un óxido de polietileno tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 u 8.000.000.
49. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 48, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.
- 5 50. El proceso del punto 49, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 100.000 hasta 900.000.
51. El proceso del punto 50, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 100.000.
- 10 52. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 51, en el que el contenido total de óxido de polietileno en la composición es al menos aproximadamente 80% (en peso).
53. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 52, en el que el agente activo es clorhidrato de oxicodona y el contenido total de clorhidrato de oxicodona en la composición es mayor que aproximadamente 5% (en peso).
- 15 54. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 53, en el que el contenido en la composición del por lo menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, es al menos aproximadamente 80% (en peso).
- 20 55. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 54, en el que la composición comprende al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 y al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de menos de 1.000.000, en donde la composición comprende al menos aproximadamente 10% (en peso) o al menos aproximadamente 20% (en peso) del óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de menos de 1.000.000.
56. El proceso del punto 55, en el que la forma de dosificación se somete a una temperatura menor que aproximadamente 80°C o menor que aproximadamente 77°C.
- 25 57. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 56, en el que la etapa de curado c) conduce a una disminución en la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada.
58. El proceso del punto 57, en el que la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada curada en comparación con la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada no curada disminuye en al menos aproximadamente 0,5%, de forma preferente al menos aproximadamente 0,7%.
- 30 59. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada, que se puede obtener mediante un proceso según uno cualquiera de los puntos 1 a 58.
- 35 60. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.
- 40 61. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 60, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente 50%, o no más de aproximadamente 40%, o no más de aproximadamente 30%, o no más de aproximadamente 20 %, o no más de aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.
- 50



62. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

5 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o el multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre 5 y 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

10 63. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 62, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente 50%, o no más de aproximadamente 40%, o no más de aproximadamente 30%, o no más de aproximadamente 20%, o no más de aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados y el comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre 5 y 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas o está entre 5 y 30% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas o está entre 10 y 18% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

64. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

25 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente, medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

30 65. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 64, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente el 60%, o no más de aproximadamente 50%, o no más de aproximadamente 40%, o no más de aproximadamente 30%, o no más de aproximadamente 20%, o no más de aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido o los multiparticulados individuales aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 20 puntos porcentuales o no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

66. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada que comprende un agente activo en forma de un comprimido o multiparticulados,

50 en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente el 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37°C, está entre 5 y 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.

55 67. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 66, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de aproximadamente 50%, o no más de aproximadamente 40%, o no más de aproximadamente 30%, o no más de aproximadamente 20%. o no más de

- aproximadamente 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido o los multiparticulados individuales aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% ó 0% a 37°C, está entre 5 y 40% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas o está entre 5 y 30% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas o está entre 5 y 20% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas o está entre 10 y 18% (en peso) de agente activo liberado después de 0,5 horas.
- 5 68. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada
- 10 una composición que comprende al menos:
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
- (2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.
- 15 69. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 68, en la que el analgésico opioide es clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona y la composición comprende más de 5% (en peso) del clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de hidromorfona.
- 20 70. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 68, en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.
71. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada
- una composición que comprende al menos:
- 25 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
- (2) 10 mg de clorhidrato de oxicodona; y
- en la que la composición comprende al menos aproximadamente 85% (en peso) de óxido de polietileno.
72. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada
- 30 una composición que comprende al menos:
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
- (2) 15 mg ó 20 mg de clorhidrato de oxicodona; y
- en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.
- 35 73. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada
- una composición que comprende al menos:
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
- 40 (2) 40 mg de clorhidrato de oxicodona; y
- en la que la composición comprende al menos aproximadamente 65% (en peso) de óxido de polietileno.
74. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada
- una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 60 mg u 80 mg de clorhidrato de oxicodona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente el 60% (en peso) de óxido de polietileno.

5 75. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

10 (2) 8 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 94% (en peso) de óxido de polietileno.

76. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

15 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 12 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

en la que la composición comprende al menos aproximadamente 92% (en peso) de óxido de polietileno.

20 77. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) 32 mg de clorhidrato de hidromorfona; y

25 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 90% (en peso) de óxido de polietileno.

78. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

(1) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides;

30 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.

35 79. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 78, en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

80. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 78, en la que la composición comprende al menos:

40 1. 15 a 30% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000; y 65 a 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000; o

2. al menos aproximadamente 20% (en peso) o al menos aproximadamente 30% (en peso) o al menos aproximadamente 50% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000.

5 81. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 800.000; y

(2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides; y

10 en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.

82. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 81, en la que la composición comprende al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 900.000.

15 83. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada, de uno cualquiera de los puntos 59 a 82,

en la que la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada es igual a o menor que aproximadamente  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , de forma preferente igual a o menor que aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$ .

84. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

20 una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

25 en la que la formulación matricial de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 110 N.

85. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

30 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(2) al menos un agente activo; y

en la que la formulación matricial de liberación prolongada cuando se somete a una prueba de indentación tiene una "distancia de profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,0 mm.

35 86. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 84 y 85,

en la que la formulación matricial de liberación prolongada tiene una fuerza de fractura de al menos aproximadamente 120 N, al menos aproximadamente 130 N o al menos aproximadamente 140 N y/o una distancia de "profundidad de penetración hasta la fractura" de al menos aproximadamente 1,2 mm, preferentemente de al menos aproximadamente 1,4 mm, al menos aproximadamente 1,5 mm o al menos aproximadamente 1,6 mm.

40 87. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 84 y 85,

en la que la formulación matricial de liberación prolongada resiste un trabajo de al menos aproximadamente 0,06 J sin fracturarse.

45 88. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60, 62, 64, 66, 68, 71 a 78, 81, 84 y 85,

- 5 en la que la formulación matricial de liberación prolongada después de haber sido almacenada a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) durante al menos 1 mes, proporciona una velocidad de disolución, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a 1, 4 y 12 horas de disolución que se desvía no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
89. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 88, en la que la formulación matricial de liberación prolongada se ha almacenado a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).
- 10 90. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60, 62, 64, 66, 68, 71 a 78, 81, 84 y 85, en la que la formulación matricial de liberación prolongada después de haberse almacenado a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) durante al menos 1 mes contiene una cantidad del por lo menos un agente activo en % (en peso) en relación con lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada, que se desvía no más de aproximadamente 10 puntos porcentuales con respecto a la cantidad correspondiente de agente activo en % (en peso) en relación con lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
- 15 91. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 90, en la que la formulación matricial de liberación prolongada se ha almacenado a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).
- 20 92. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60, 62, 64, 66, 68, 71 a 78, 81, 84 y 85, en la que la dosificación proporciona una velocidad de disolución que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre 12,5 y 55% (en peso) de activo liberado después de 1 hora, entre 25 y 65% (en peso) de activo liberado después de 2 horas, entre 45 y 85% (en peso) de activo liberado después de 4 horas y entre 55 y 95% (en peso) de activo liberado después de 6 horas.
- 25 93. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60, 62, 64, 66, 68, 71 a 78, 81, 84 y 85, en la que el agente activo es clorhidrato de oxicodona y en la que la forma de dosificación cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente al producto comercial OxyContin™.
- 30 94. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60, 62, 64, 66, 68, 71 a 78, 81, 84 y 85, en la que el agente activo es clorhidrato de oxicodona y en la que una forma de dosificación que comprende 10 mg de clorhidrato de oxicodona cuando se somete a prueba en un estudio clínico comparativo es bioequivalente a un comprimido de referencia que contiene 10 mg de clorhidrato de oxicodona en una formulación matricial que contiene:
- 35
- a) Clorhidrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido
  - b) Lactosa (secada por atomización): 69,25 mg/comprimido
  - c) Povidona : 5,0 mg/comprimido
  - d) Eudragit® RS 30D (sólido): 10,0 mg/comprimido
  - 40 e) Triacetin®: 2,0 mg/comprimido
  - f) Alcohol estearílico: 25,0 mg/comprimido
  - g) Talco: 2,5 mg/comprimido
  - h) Estearato de Magnesio: 1,25 mg/comprimido;
- y en la que el comprimido de referencia se prepara mediante las siguientes etapas:

1. Eudragit® RS 30D y Triacetin® se combinan mientras se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan con baja cizalla durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se observa una dispersión uniforme.
2. Se colocan HCl de oxycodona, lactosa, y povidona en el recipiente de un granulador/secador de lecho fluido (FBD), y la suspensión se pulveriza sobre el polvo en el lecho fluido.
- 5 3. Después de la pulverización, la granulación se hace pasar a través de un tamiz n.º 12 si es necesario para reducir los grumos.
4. La granulación seca se coloca en un mezclador.
5. Mientras tanto, la cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a una temperatura de aproximadamente 70° C.
- 10 6. El alcohol estearílico fundido se incorpora en la granulación mientras se mezcla.
7. La granulación encerada se transfiere a bandejas o un granulador/secador de lecho fluido, y se deja enfriar a temperatura ambiente o inferior.
8. A continuación la granulación enfriada se hace pasar a través de un tamiz n.º 12.
- 15 9. La granulación encerada se coloca en un mezclador (*mixer/blender*) y se lubrica con las cantidades necesarias de talco y estearato de magnesio durante aproximadamente 3 minutos.
10. El granulado se comprime en comprimidos de 125 mg en una máquina para elaborar comprimidos, apropiada.
95. La forma de dosificación de liberación prolongada de los puntos 84 a 94, en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno.
- 20 96. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 95, en la que la composición comprende al menos aproximadamente 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.
97. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60 a 96, en la que el agente activo es un analgésico opioide.
- 25 98. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 97, en la que el analgésico opioide se selecciona del grupo de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinal, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 30 99. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 97, en la que el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
100. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 98, en la que el analgésico opioide es clorhidrato de oxycodona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oxycodona.
- 40 101. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 100, en la que la forma de dosificación comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona.
102. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 97, en la que el analgésico opioide es clorhidrato de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, de forma preferente menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, o menor que aproximadamente 5 ppm.
- 45 103. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 97, en la que el analgésico opioide es clorhidrato de oximorfona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de clorhidrato de oximorfona.

104. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 103, en la que la forma de dosificación comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oximorfona.
- 5 105. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 97, en la que el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de hidromorfona.
106. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 105, en la que la forma de dosificación comprende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.
- 10 107. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60 a 106, la cual está en forma de un comprimido formado mediante compresión directa de la composición y curado al menos sometiendo dicho comprimido a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C o al menos aproximadamente 62°C durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto, de forma preferente al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 15 minutos.
- 15 108. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60 a 107, la cual está en forma de un comprimido y la cual presenta un sobrerrecubrimiento con una capa de polvo de óxido de polietileno para formar un comprimido que tiene un núcleo de comprimido y una capa de óxido de polietileno que rodea el núcleo de comprimido.
109. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 60 a 107, la cual está en forma de un comprimido de dos o múltiples capas apiladas,
- 20 en la que una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada y una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata.
110. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 109, en la que la formulación de liberación prolongada y la formulación de liberación inmediata contienen agentes activos iguales o diferentes.
- 25 111. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 109, en la que la formulación de liberación prolongada comprende un analgésico opioide y la formulación de liberación inmediata comprende un analgésico no opioide.
112. Un método de tratamiento en el que una forma de dosificación según uno cualquiera de los puntos 60 a 111 se administra a un paciente con necesidad de la misma, para el tratamiento del dolor, en el que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.
- 30 113. Uso de una forma de dosificación según uno cualquiera de los puntos 60 a 111, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.
114. Uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, como material formador de la matriz en la elaboración de una forma de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende un agente activo seleccionado de entre opioides para comunicar a la forma de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, resistencia a la extracción con alcohol.
- 35 115. Un proceso de preparación de una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada, que comprende por lo menos las etapas de:
- (a) combinar al menos
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, y
- 40 (2) al menos un agente activo,
- para formar una composición;
- (b) dar forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada; y
- (c) curar dicha formulación matricial de liberación prolongada que comprende al menos una etapa de curado en la que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura que es al menos la temperatura de reblandecimiento de dicho óxido de polietileno durante un periodo de tiempo de al menos 5 minutos.
- 45 116. El proceso del punto 115, en el que se da forma a la composición para formar una formulación matricial de liberación prolongada en forma de comprimido.

117. El proceso del punto 116, en el que se da forma a la composición mediante compresión directa de dicha composición.
118. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 117, en el que en la etapa c) la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura de al menos 60°C.
- 5 119. El proceso del punto 118, en el que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura desde 65°C hasta a 90°C.
120. El proceso del punto 118, en el que la formulación matricial de liberación prolongada se somete a una temperatura de al menos 60°C o desde 65°C hasta a 90°C durante un periodo de tiempo de al menos 15 minutos o al menos 30 minutos.
- 10 121. El proceso del punto 118, en el que la forma de dosificación se somete a una temperatura de al menos 60°C o desde 65°C hasta a 85°C durante un periodo de tiempo de al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos o durante 120 minutos.
122. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 121, en el que la formulación matricial de liberación prolongada en la etapa c) se somete a una temperatura de al menos 60°C, pero menor que 90°C o menor que 80°C.
- 15 123. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 122, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un horno.
124. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 122, en el que la etapa de curado c) tiene lugar en un lecho de formulaciones matriciales de liberación prolongada de flujo libre.
125. El proceso del punto 124, en el que el curado tiene lugar en un bombo de recubrimiento.
- 20 126. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 125, que comprende una etapa adicional de recubrimiento de la formulación matricial de liberación prolongada, curada.
127. El proceso del punto 126, que comprende las etapas de:
- (a) combinar al menos
- (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, y
- 25 (2) al menos un agente activo, para formar una composición;
- (b) dar forma a dicha composición para formar la formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido mediante compresión directa;
- (c) curar dicho comprimido
- sometiendo un lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura desde 70°C hasta 90°C durante un periodo
- 30 de tiempo de al menos 30 minutos en un bombo de recubrimiento y
- posteriormente enfriando el lecho de comprimidos de flujo libre a una temperatura inferior a 50°C;
- y posteriormente
- (d) recubrir la forma de dosificación en dicho bombo de recubrimiento.
128. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 127, en el que el agente activo es un analgésico opioide.
- 35 129. El proceso del punto 128, en el que el analgésico opioide se selecciona del grupo de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantanyl, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 40 130. El proceso del punto 128, en el que el analgésico opioide se selecciona del grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, u oximorfona o sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 45



131. El proceso del punto 128, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de oxycodona y la forma de dosificación comprende desde 5 mg hasta 500 mg de clorhidrato de oxycodona.
132. El proceso del punto 131, en el que la forma de dosificación comprende 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oxycodona.
- 5 133. El proceso del punto 128, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de oximorfona y la forma de dosificación comprende desde 1 mg hasta 500 mg de clorhidrato de oximorfona.
134. El proceso del punto 133, en el que la forma de dosificación comprende 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, u 80 mg, 90 mg, 120 mg ó 160 mg de clorhidrato de oximorfona.
- 10 135. El proceso del punto 128, en el que el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde 1 mg hasta 100 mg de clorhidrato de hidromorfona.
136. El proceso del punto 135, en el que la forma de dosificación comprende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.
137. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 136, en el que el por lo menos un óxido de polietileno tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 2.000.000 hasta 8.000.000.
- 15 138. El proceso del punto 136, en el que el por lo menos un óxido de polietileno tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 u 8.000.000.
139. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 138, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de menos de 1.000.000.
- 20 140. El proceso del punto 139, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado desde 100.000 hasta 900.000.
141. El proceso del punto 139, en el que la composición comprende además al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de 100.000.
- 25 142. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 141, en el que el contenido total de óxido de polietileno en la composición es al menos 80% (en peso).
143. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 142, en el que el contenido en la composición del por lo menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 es al menos 80 % (en peso).
- 30 144. El proceso de uno cualquiera de los puntos 115 a 143, en el que la composición comprende al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000 y al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000, en el que la composición comprende al menos 10 % (en peso) o al menos 20% (en peso) del óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado menor que 1.000.000.
- 35 145. El proceso del punto 144, en el que la forma de dosificación se somete a una temperatura menor que 80°C o menor que 77°C.
146. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que se puede obtener mediante un proceso según uno cualquiera de los puntos 115 a 145.
- 40 147. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más del 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido aplanado o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual del agente activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.
- 45 148. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 147, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más de 50%, o no más de 40%, o no más de 30%, o no más de 20%, o no más de 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado

5 individual antes del aplanamiento, y en la que dicho comprimido o los multiparticulados aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de 20 puntos porcentuales o no más de 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplanados.

10 149. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada en forma de un comprimido o multiparticulados, en la que el comprimido o los multiparticulados individuales pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento que se corresponde con no más del 60% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido aplanado o no aplanado o los multiparticulados aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a las 0,5 horas de disolución, que se desvía no más de 20 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia aplanado y no aplanado o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

20 150. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 149, en la que el comprimido o los multiparticulados pueden al menos aplanarse sin romperse, caracterizada por un grosor del comprimido o del multiparticulado individual después del aplanamiento, que se corresponde con no más de 60%, o no más de 50%, o no más de 40%, o no más de 30%, o no más de 20%, o no más de 16% del grosor del comprimido o del multiparticulado individual antes del aplanamiento, y en la que el comprimido o los multiparticulados individuales aplanados o no aplanados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) que comprende etanol 40% a 37°C, caracterizada por la cantidad porcentual de activo liberado a las 0,5 horas de disolución que se desvía no más de 20 puntos porcentuales o no más de 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in vitro correspondiente medida en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C sin etanol, usando un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia aplanados y no aplanados, respectivamente.

30 151. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada

una composición que comprende al menos:

(1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

35 (2) al menos un agente activo; y

en la que la composición comprende al menos 80% (en peso) de óxido de polietileno.

40 152. La forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada del punto 151, en la que la composición comprende al menos 80% (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.

153. Una forma de dosificación farmacéutica, sólida, oral, de liberación prolongada que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:

(1) al menos un agente activo;

45 (2) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y

(3) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular menor que 1.000.000.

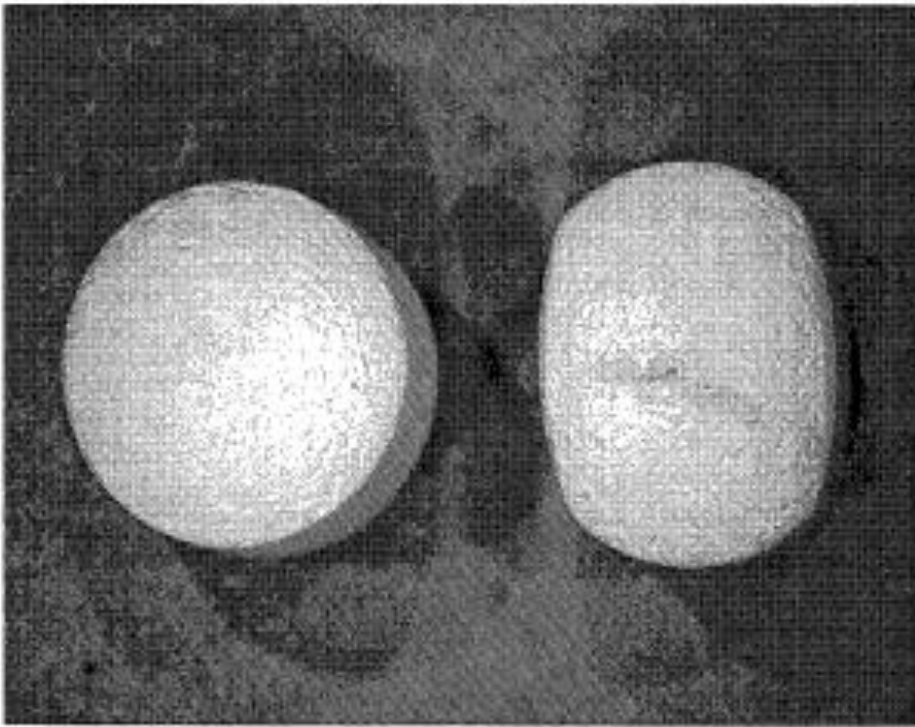
50 154. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 153, en la que la composición comprende al menos 80% (en peso) de óxido de polietileno.

155. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 151 a 154, la cual está en forma de un comprimido formado mediante compresión directa de la composición y curado al menos sometiendo dicho comprimido a una temperatura de al menos 60°C durante un periodo de tiempo de al menos 15 minutos.
- 5 156. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 146 a 155, la cual está en forma de un comprimido y la cual tiene un sobrerrecubrimiento con una capa de polvo de óxido de polietileno para formar un comprimido que tiene un núcleo de comprimido y una capa de óxido de polietileno que rodea el núcleo de comprimido.
157. La forma de dosificación de liberación prolongada de uno cualquiera de los puntos 146 a 155, la cual está en forma de un comprimido de dos o múltiples capas apiladas,
- 10 en la que una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada y una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata.
158. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 157, en la que la formulación de liberación prolongada y la formulación de liberación inmediata contienen agentes activos iguales o diferentes.
159. La forma de dosificación de liberación prolongada del punto 157, en la que la formulación de liberación prolongada comprende un analgésico opioide y la formulación de liberación inmediata comprende un analgésico no opioide.
- 15 160. Un método de tratamiento, en el que una forma de dosificación según uno cualquiera de los puntos 146 a 155 se administra a un paciente con necesidad de la misma, para el tratamiento del dolor, en el que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.
161. Uso de una forma de dosificación según uno cualquiera de los puntos 146 a 155, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, en el que la forma de dosificación comprende un analgésico opioide.
- 20 162. Uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular de al menos 1.000.000, como material formador de la matriz en la elaboración de una forma de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende un activo seleccionado de entre opioides para comunicar a la forma de dosificación oral, sólida, de liberación prolongada, resistencia a la extracción con alcohol.
- 25 163. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 58 y 115 a 145, en el que el curado se lleva a cabo a presión atmosférica.
164. El proceso de uno cualquiera de los puntos 23, 24, 124 y 125, en el que se adiciona estearato de magnesio durante o después de la etapa de curado.
- 30 165. Un comprimido farmacéutico especialmente de acuerdo con los puntos anteriores, que tiene una fuerza de fractura de al menos 110 N, preferentemente 120 N, más preferentemente 130 N, e incluso más preferentemente 140 N, cuando se somete a una prueba de indentación.
166. Un comprimido farmacéutico especialmente de acuerdo con los puntos anteriores, que tiene una distancia de profundidad de penetración hasta la fractura de al menos 1,0 mm, preferentemente 1,2 mm, más preferentemente 1,4 mm, e incluso más preferentemente 1,6 mm, cuando se somete a una prueba de indentación.
- 35 167. Un comprimido farmacéutico especialmente de acuerdo con los puntos anteriores, con capacidad de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin fracturarse.
- 40 168. Un comprimido farmacéutico especialmente de acuerdo con los puntos anteriores, que tiene (a) una fuerza de fractura de al menos 110 N, preferentemente 120 N, más preferentemente 130 N, e incluso más preferentemente 140 N, cuando se somete a una prueba de indentación; (b) una distancia de profundidad de penetración hasta la fractura de al menos 1,0 mm, preferentemente 1,2 mm, más preferentemente 1,4 mm, e incluso más preferentemente 1,6 mm, cuando se somete a una prueba de indentación; y (c) con capacidad de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin fracturarse.
169. El comprimido farmacéutico especialmente de acuerdo con los puntos anteriores de cualquiera de los puntos 1 a 4, que tiene una densidad menor que 1,20 g/cm<sup>3</sup>, de forma preferente menor que 1,19 g/cm<sup>3</sup>.

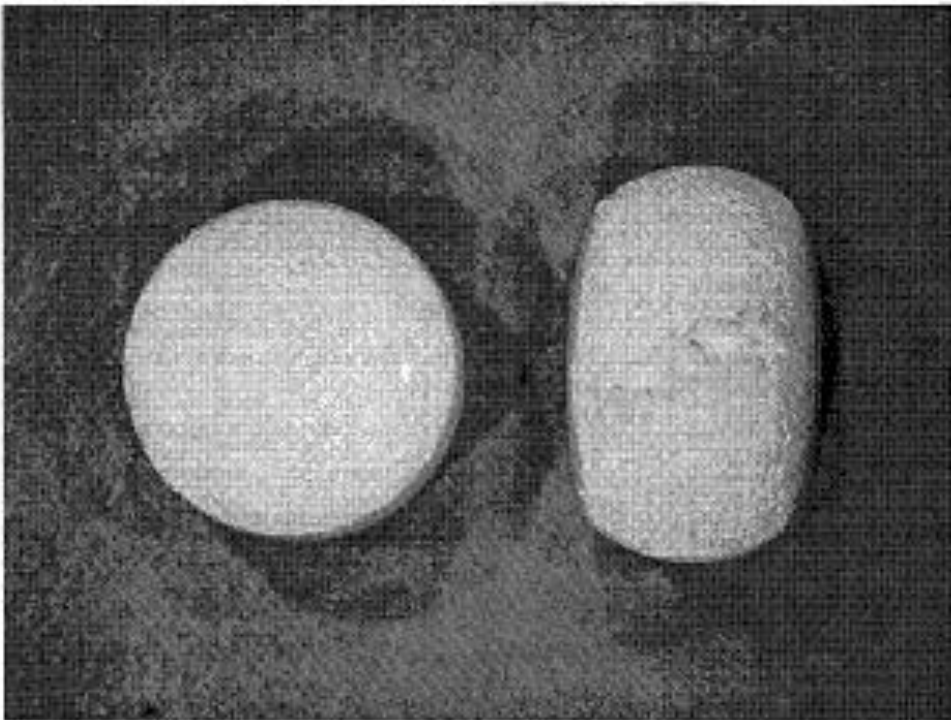
## REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida, de liberación prolongada, que comprende una formulación matricial de liberación prolongada, comprendiendo la formulación matricial de liberación prolongada una composición que comprende al menos:
  - 5 (1) al menos un óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000; y
  - (2) al menos un agente activo seleccionado de entre analgésicos opioides, en donde el analgésico opioide es clorhidrato de hidromorfona y la forma de dosificación comprende desde 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de hidromorfona; y
- 10 en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 80 % (en peso) de óxido de polietileno que tiene, sobre la base de mediciones reológicas, un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000.
2. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida, de liberación prolongada, de la reivindicación 1, en la que la composición comprende más de un 5% (en peso) del clorhidrato de hidromorfona.
3. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida, de liberación prolongada, de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 8 mg de clorhidrato de hidromorfona, y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 94 % (en peso) de óxido de polietileno.
- 15 4. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 12 mg de clorhidrato de hidromorfona, y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 92 % (en peso) de óxido de polietileno.
- 20 5. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 32 mg de clorhidrato de hidromorfona, y en la que la composición comprende al menos aproximadamente un 90 % (en peso) de óxido de polietileno.
6. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
- 25 en la que la densidad de la formulación matricial de liberación prolongada es igual a o menor que aproximadamente  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , preferentemente igual a o menor que aproximadamente  $1,19 \text{ g/cm}^3$ .
7. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- 30 en la que la formulación matricial de liberación prolongada después de haberse almacenado a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y con un 60 % de humedad relativa (RH) durante al menos 1 mes proporciona una velocidad de disolución, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , caracterizada por la cantidad porcentual de agente activo liberado a las 1, 4 y 12 horas de disolución, que se desvía no más de aproximadamente 15 puntos porcentuales con respecto a la velocidad de disolución in-vitro correspondiente de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
- 35 8. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de la reivindicación 7,
- en la que la formulación matricial de liberación prolongada se ha almacenado a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  y con un 75 % de humedad relativa (RH).
9. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida de liberación prolongada, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
- 40 en la que la formulación matricial de liberación prolongada después de haberse almacenado a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y con un 60 % de humedad relativa (RH) durante al menos 1 mes, contiene una cantidad del por lo menos un agente activo en % (en peso) en relación con lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada, que se desvía no más de aproximadamente 10 puntos porcentuales con respecto a la cantidad correspondiente de agente activo en % (en peso) en relación con lo declarado en la etiqueta del agente activo para la formulación matricial de liberación prolongada de una formulación de referencia antes del almacenamiento.
- 45 10. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida, de liberación prolongada, de la reivindicación 9,
- en la que la formulación matricial de liberación prolongada se ha almacenado a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  y con un 75 % de humedad relativa (RH).

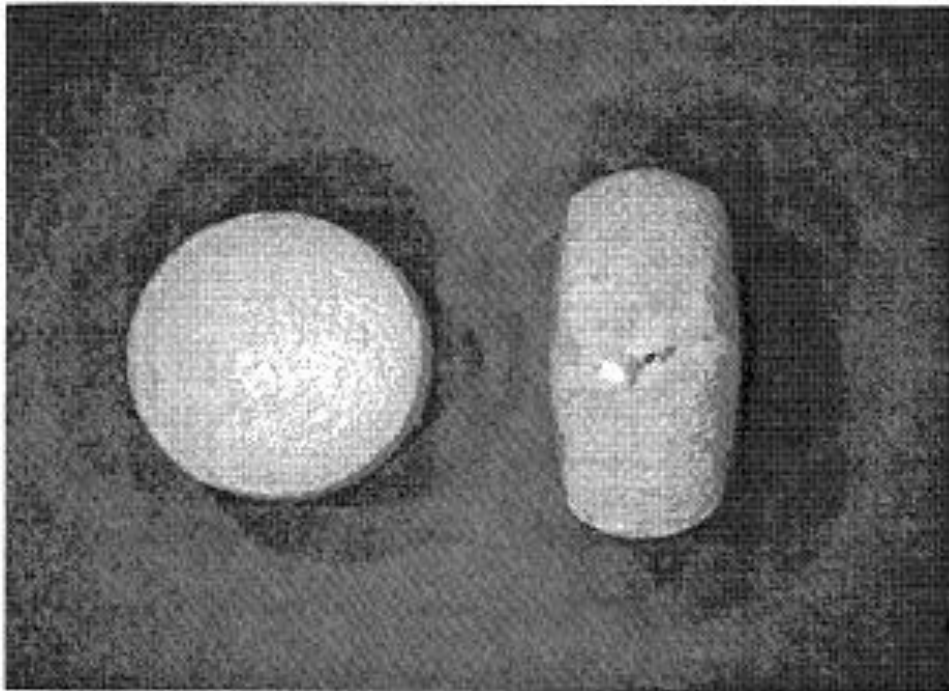
11. Forma de dosificación farmacéutica, oral, sólida, de liberación prolongada, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- 5 en la que la forma de dosificación proporciona una velocidad de disolución que, cuando se mide en un Aparato 1 USP (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está entre 12,5 y 55% (en peso) de activo liberado después de 1 hora, entre 25 y 65% (en peso) de activo liberado después de 2 horas, entre 45 y 85% (en peso) de activo liberado después de 4 horas y entre 55 y 95% (en peso) de activo liberado después de 6 horas.
12. Forma de dosificación de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,
- 10 en la que la forma de dosificación comprende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ó 64 mg de clorhidrato de hidromorfona.
13. Forma de dosificación de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la cual está en forma de un comprimido formado mediante compresión directa de la composición y curado al menos sometiendo dicho comprimido a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C o al menos aproximadamente 62°C
- 15 durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 1 minuto, de forma preferente al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 15 minutos.
14. Forma de dosificación de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, la cual está en forma de un comprimido y la cual presenta un sobrerrecubrimiento con una capa de polvo de óxido de polietileno para formar un comprimido que tiene un núcleo de comprimido y una capa de óxido de polietileno que rodea el núcleo de comprimido.
- 20 15. Forma de dosificación de liberación prolongada de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, la cual está en forma de un comprimido de dos o múltiples capas apiladas,
- en la que una de las capas contiene una formulación de liberación prolongada y una de las otras capas contiene una formulación de liberación inmediata.
16. Forma de dosificación de liberación prolongada, de la reivindicación 15,
- 25 en la que la formulación de liberación prolongada y la formulación de liberación inmediata contienen agentes activos iguales o diferentes.
17. Forma de dosificación de liberación prolongada, de la reivindicación 15,
- en la que la formulación de liberación prolongada comprende un analgésico opioide y la formulación de liberación inmediata comprende un analgésico no opioide.
- 30 18. Uso de una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor,
- en el que la forma de dosificación comprende clorhidrato de hidromorfona.
- 35 19. Comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una fuerza de fractura de al menos 110 N, preferentemente 120 N, más preferentemente 130 N, e incluso más preferentemente 140 N, cuando se somete a una prueba de indentación.
20. Comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una distancia de profundidad de penetración hasta la fractura de al menos 1,0 mm, preferentemente 1,2 mm, más preferentemente 1,4 mm, e incluso más preferentemente 1,6 mm, cuando se somete a una prueba de indentación.
- 40 21. Comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con capacidad de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin fracturarse.
22. Comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene (a) una fuerza de fractura de al menos 110 N, preferentemente 120 N, más preferentemente 130 N, e incluso más preferentemente 140 N, cuando se somete a una prueba de indentación; (b) una distancia de profundidad de penetración hasta la fractura de al menos 1,0 mm, preferentemente 1,2 mm, más preferentemente 1,4 mm, e incluso más preferentemente 1,6 mm, cuando se somete a una prueba de indentación; y (c) con capacidad de resistir un trabajo de al menos 0,06 J sin fracturarse.
- 45 23. Comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, que tiene una densidad menor que 1,20 g/cm<sup>3</sup>, de forma preferente menor que 1,19 g/cm<sup>3</sup>.



**Fig. 1**

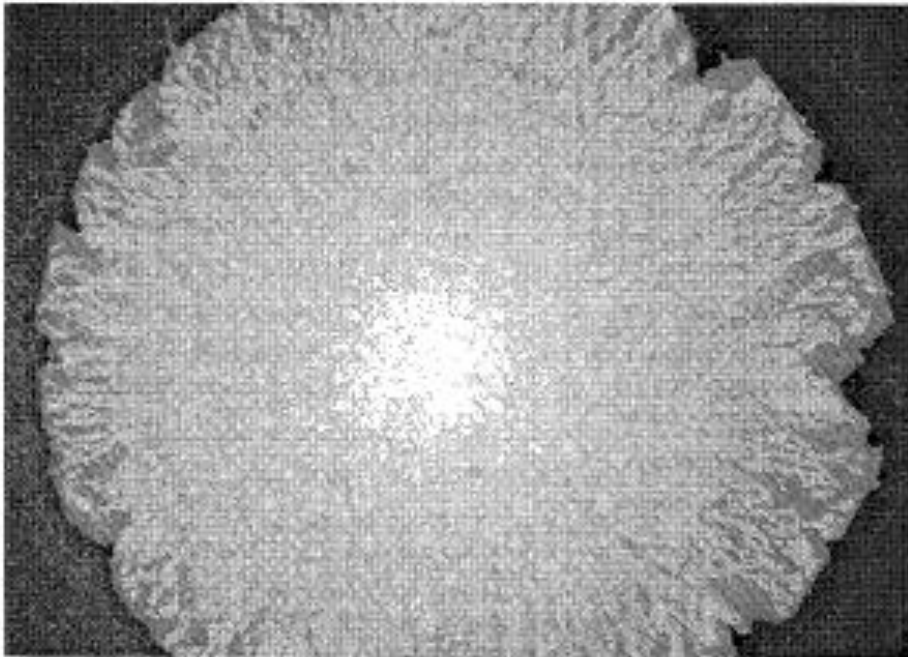


**Fig. 2**

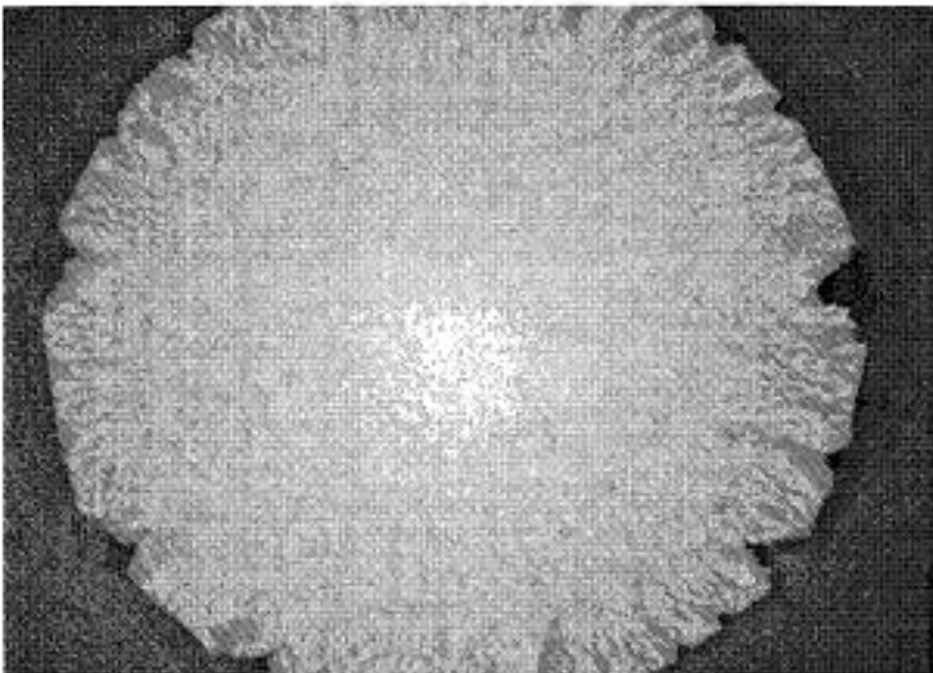


**Fig. 3**

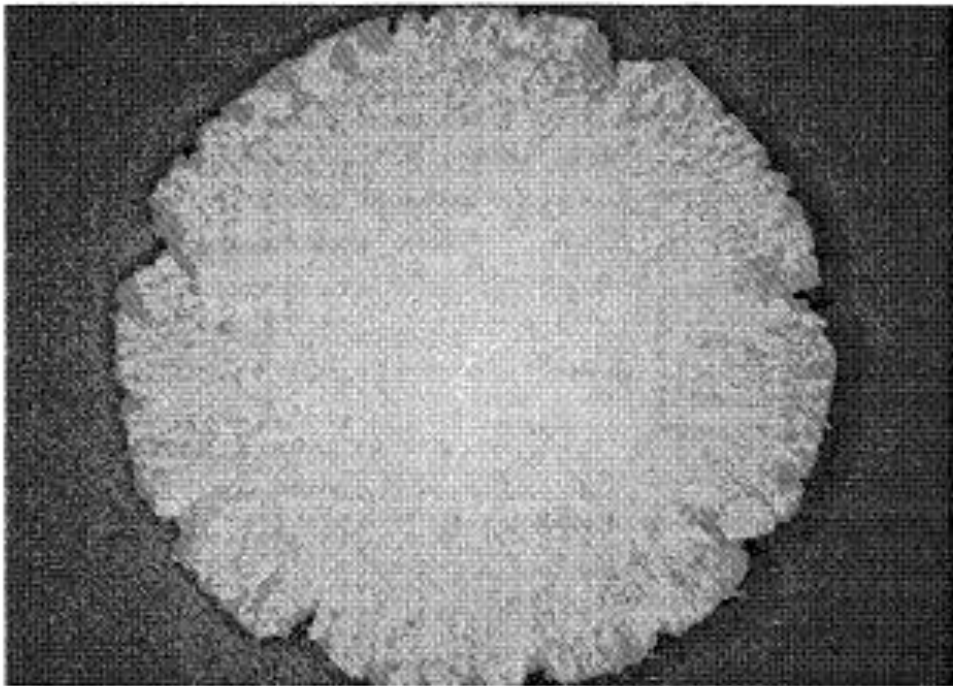




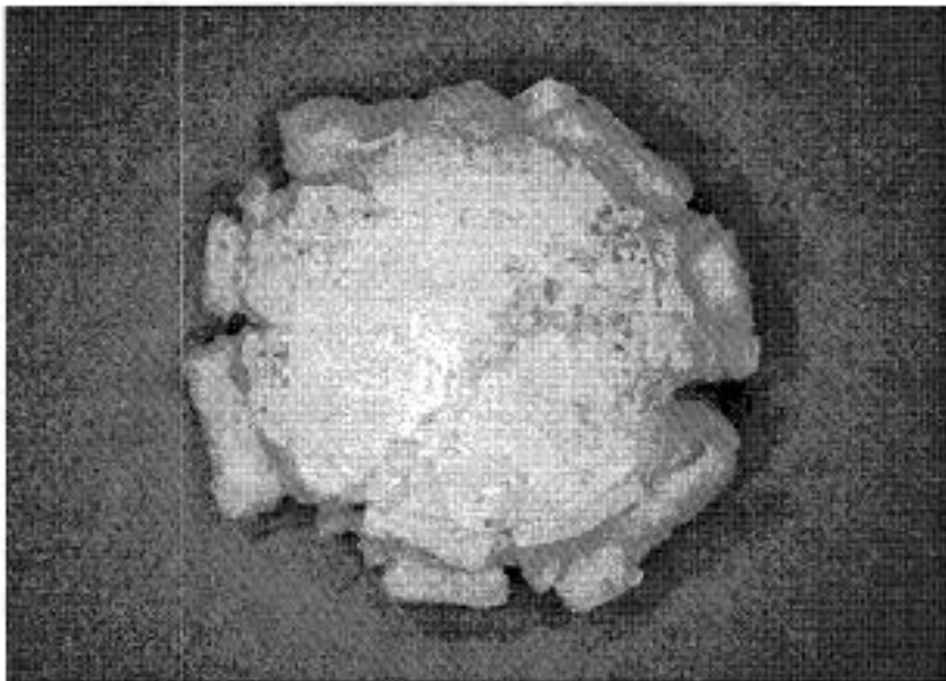
**Fig. 4**



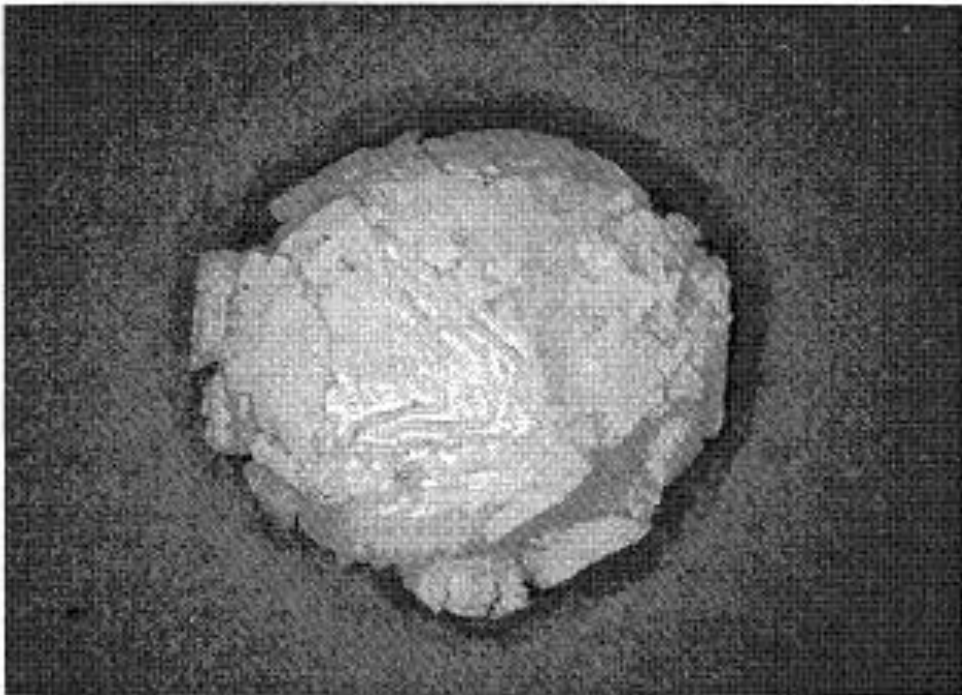
**Fig. 5**



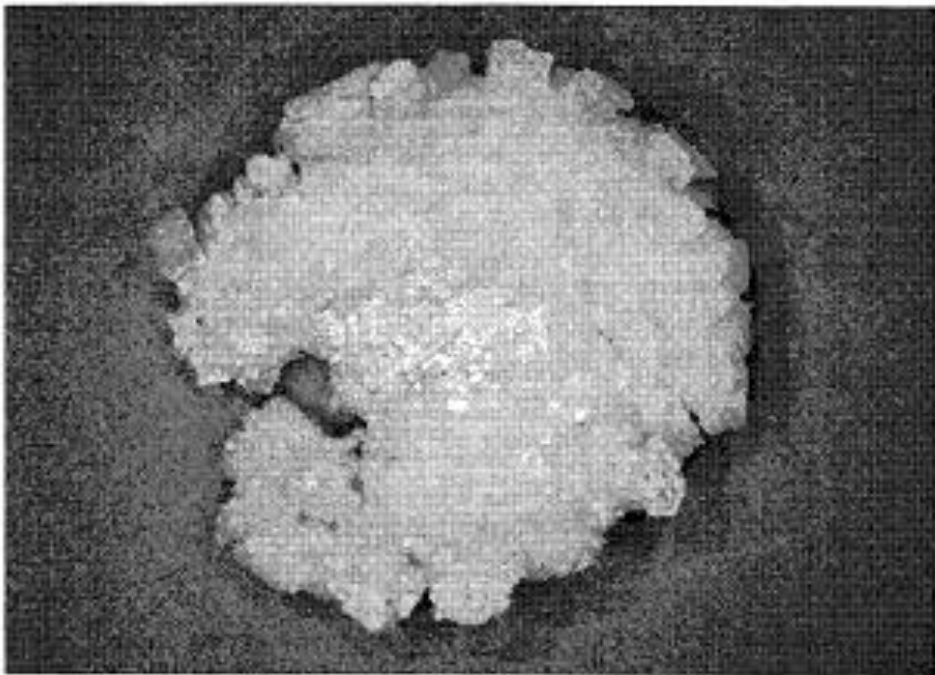
**Fig. 6**



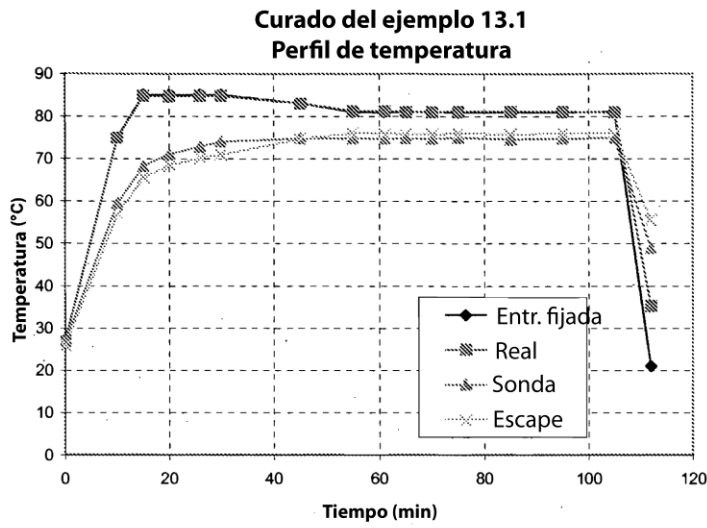
**Fig. 7**



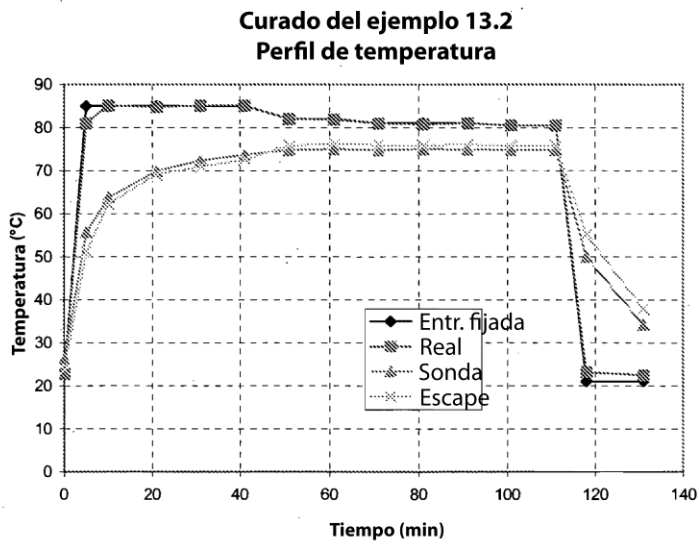
**Fig. 8**



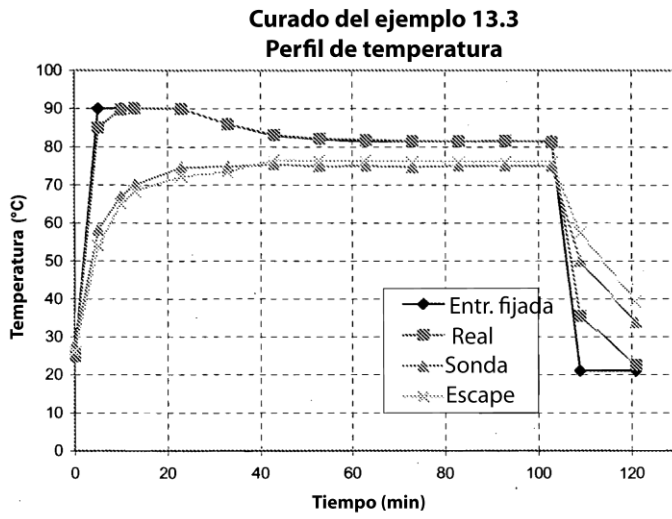
**Fig. 9**



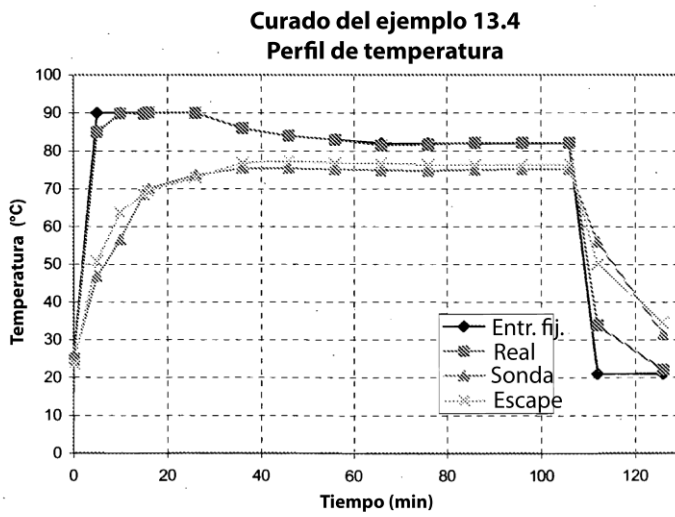
**Fig. 10**



**Fig. 11**

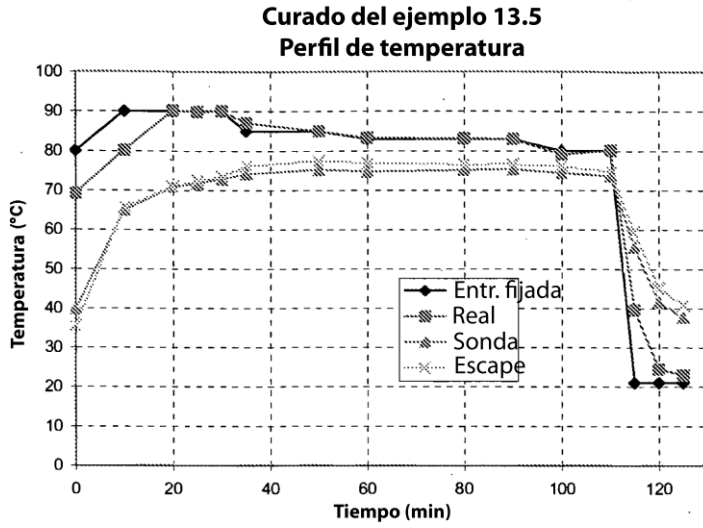


**Fig. 12**

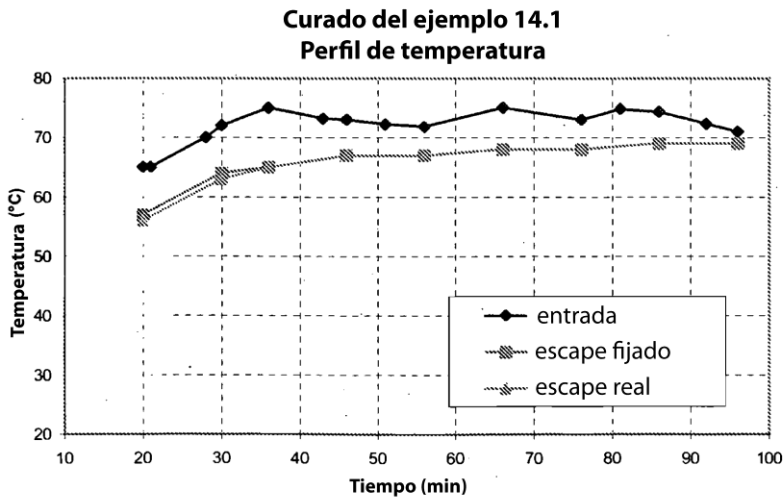


**Fig. 13**

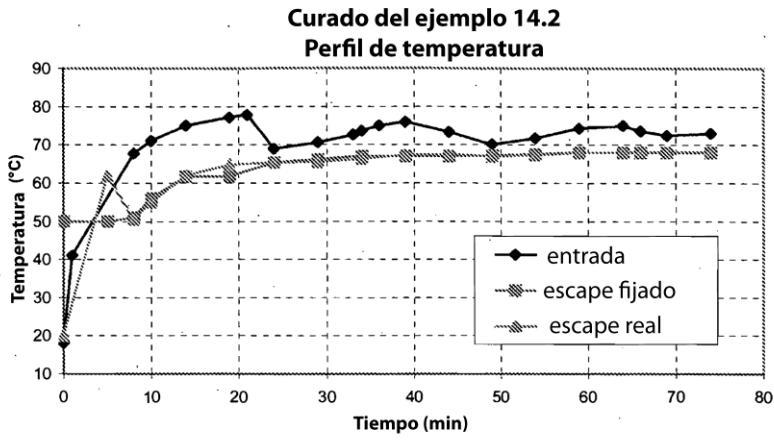




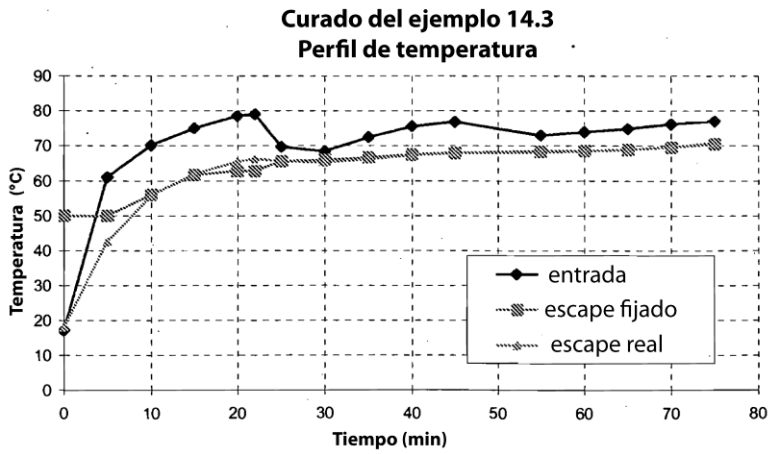
**Fig. 14**



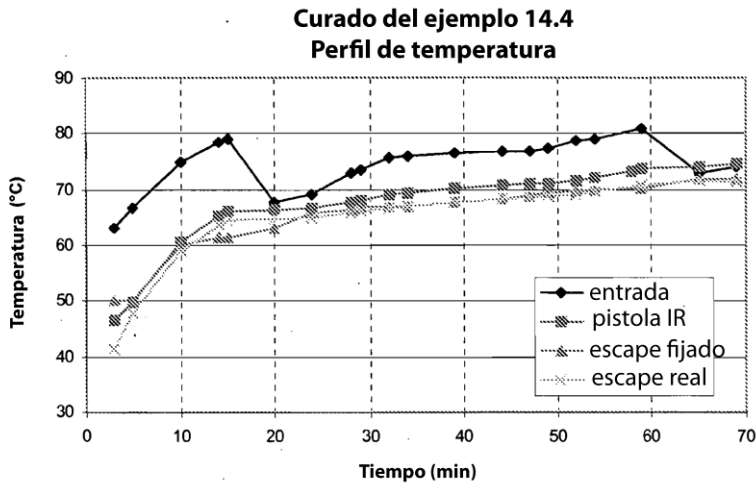
**Fig. 15**



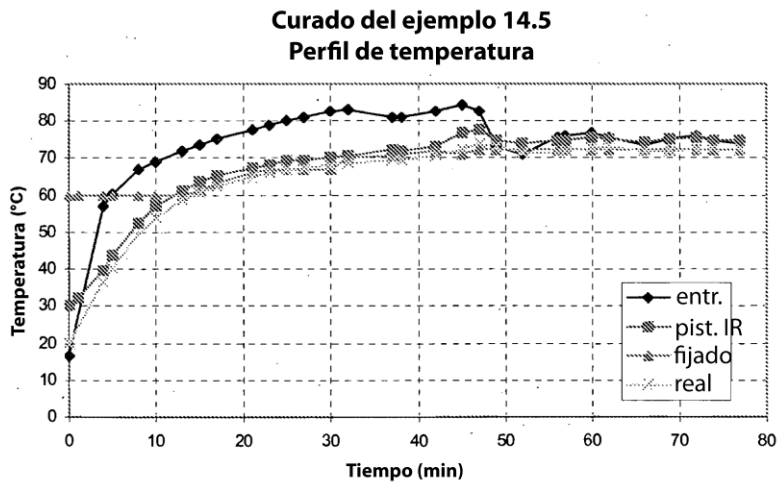
**Fig. 16**



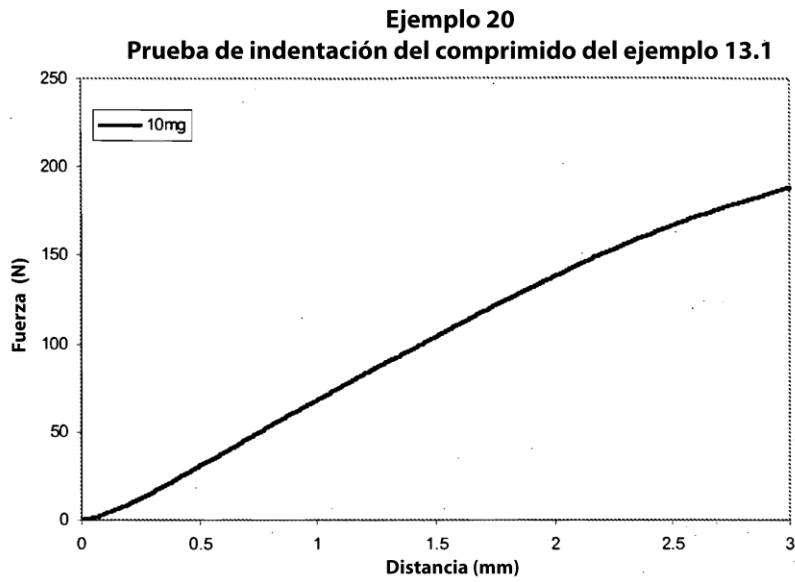
**Fig. 17**



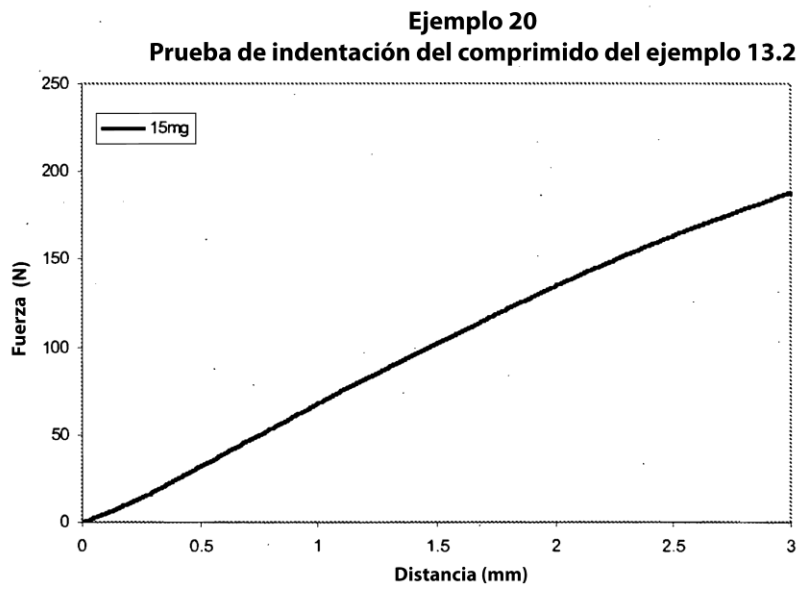
**Fig. 18**



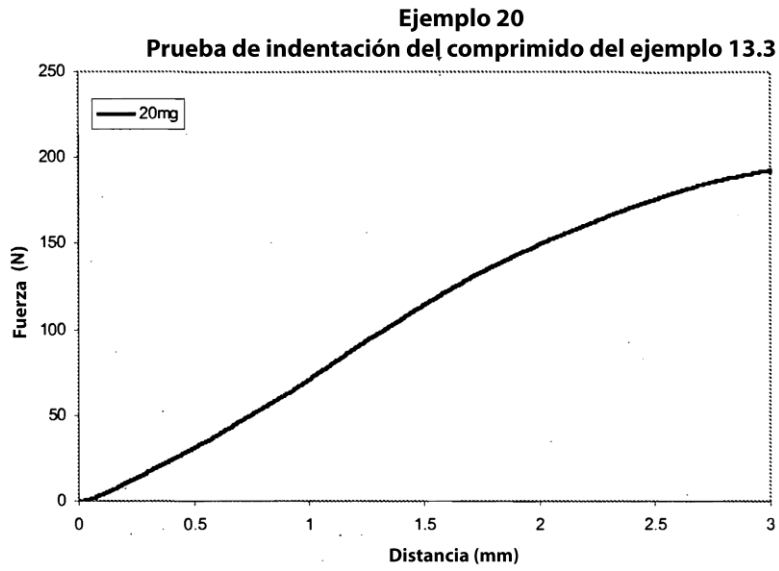
**Fig. 19**



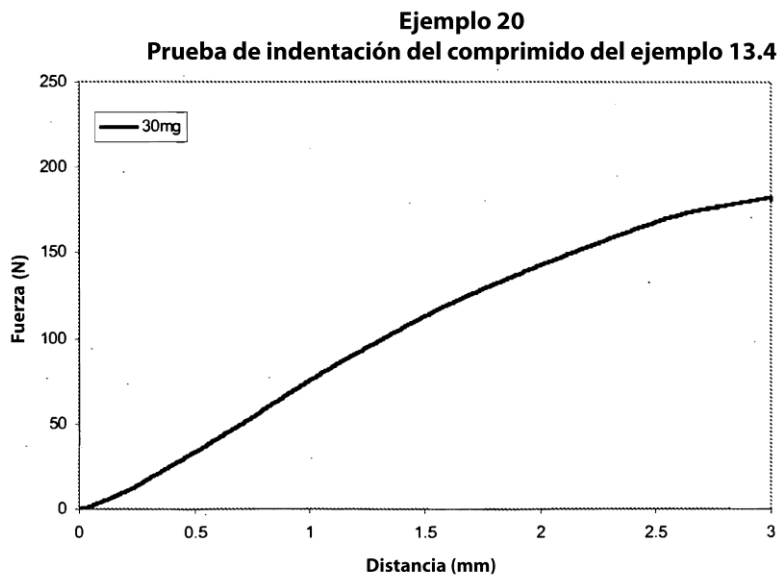
**Fig. 20**



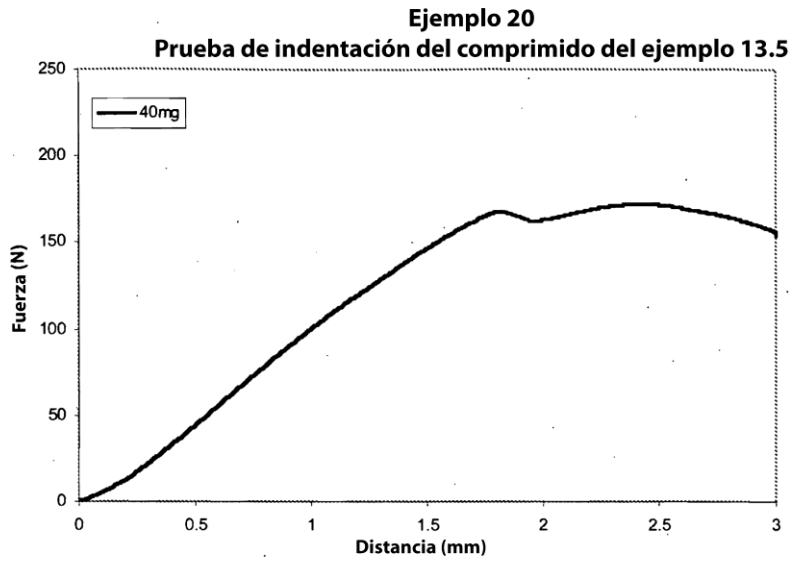
**Fig. 21**



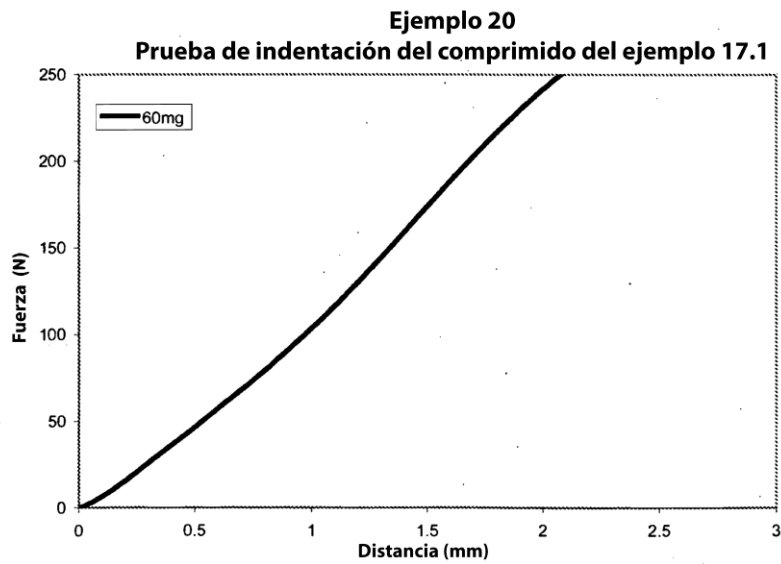
**Fig. 22**



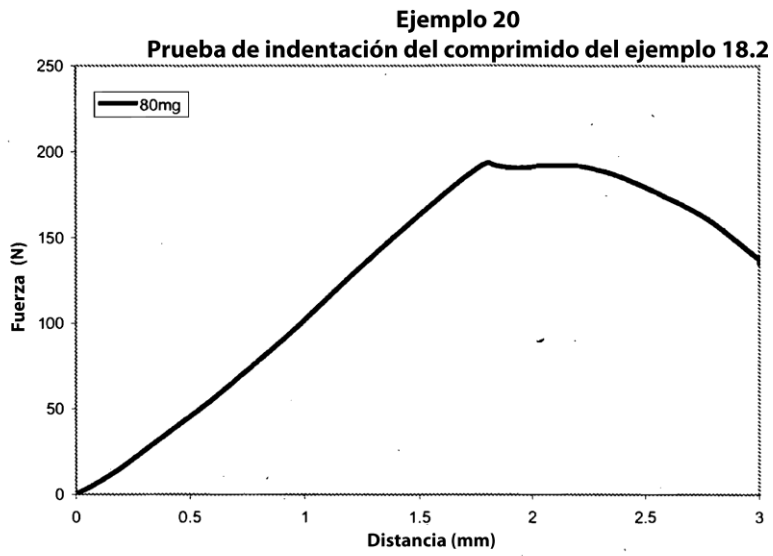
**Fig. 23**



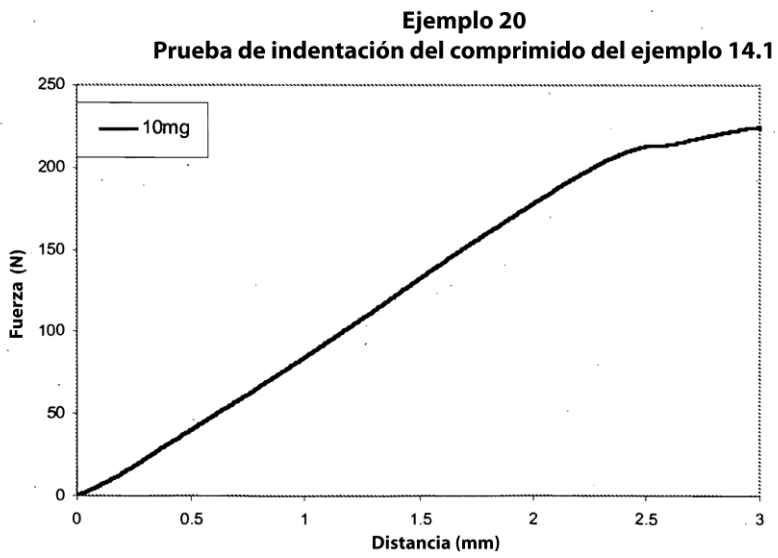
**Fig. 24**



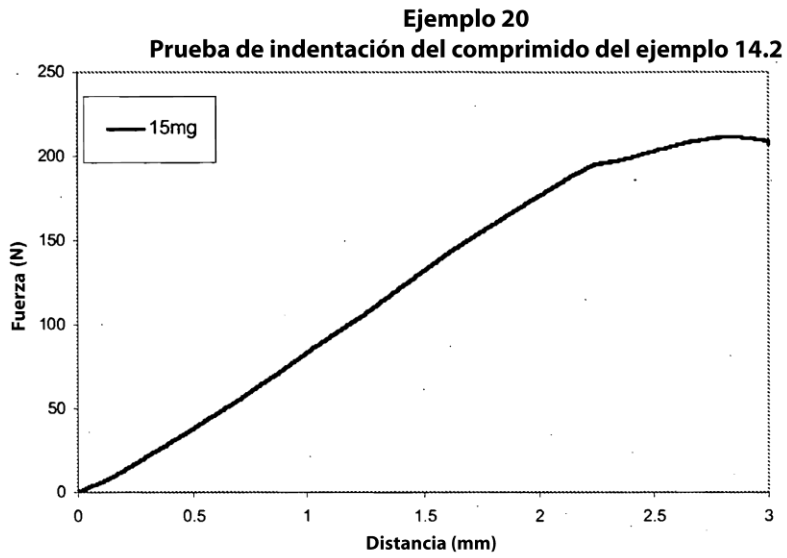
**Fig. 25**



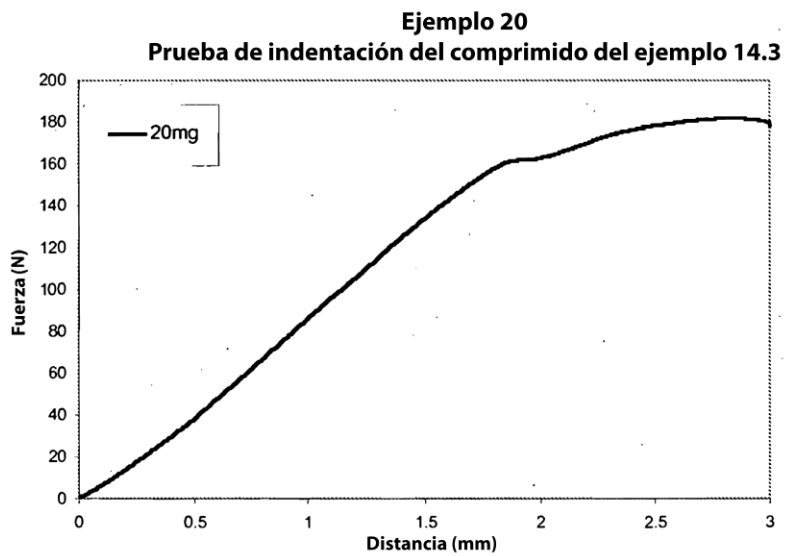
**Fig. 26**



**Fig. 27**

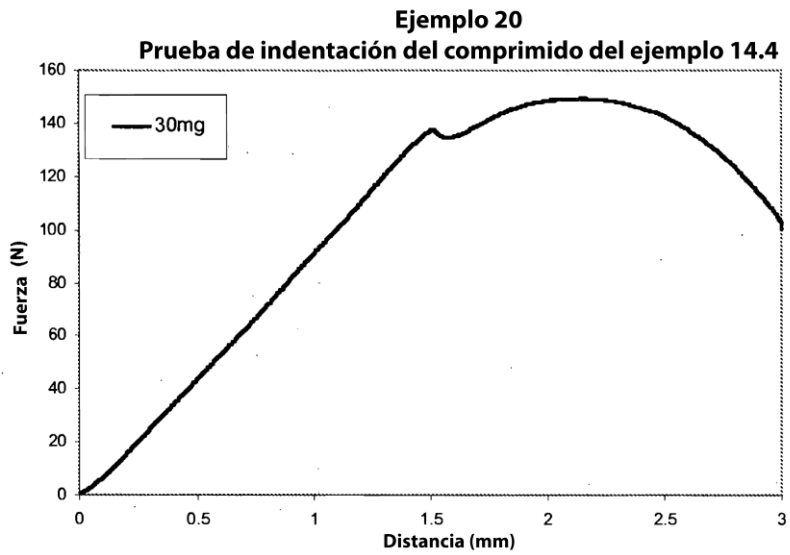


**Fig. 28**

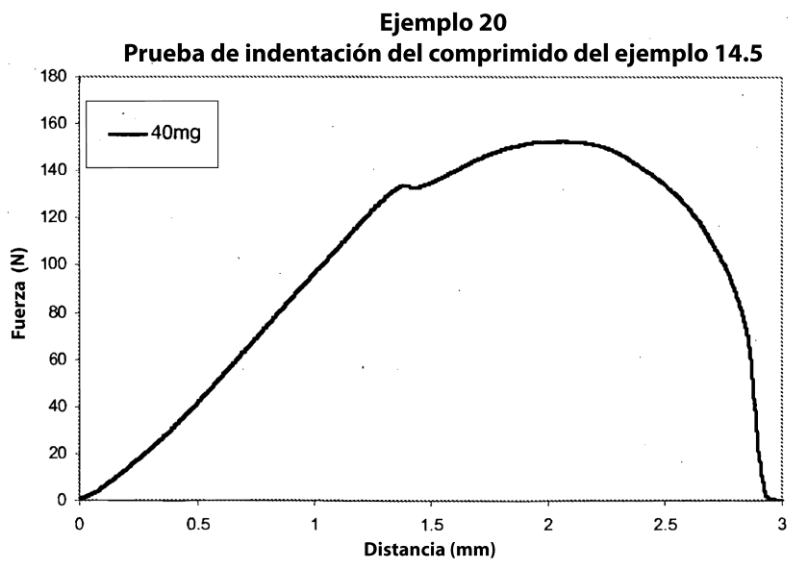


**Fig. 29**

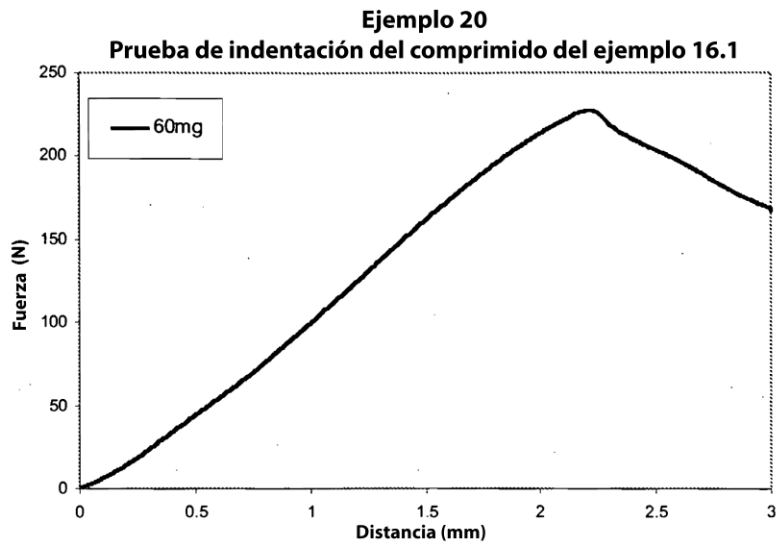




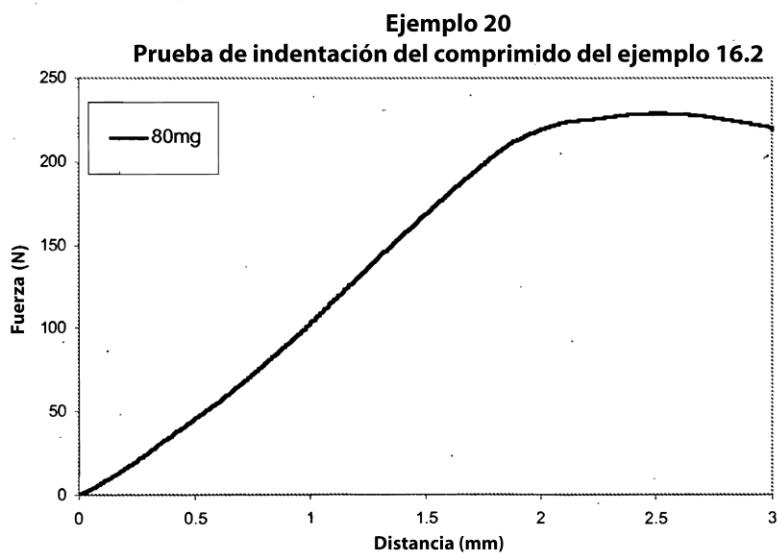
**Fig. 30**



**Fig. 31**

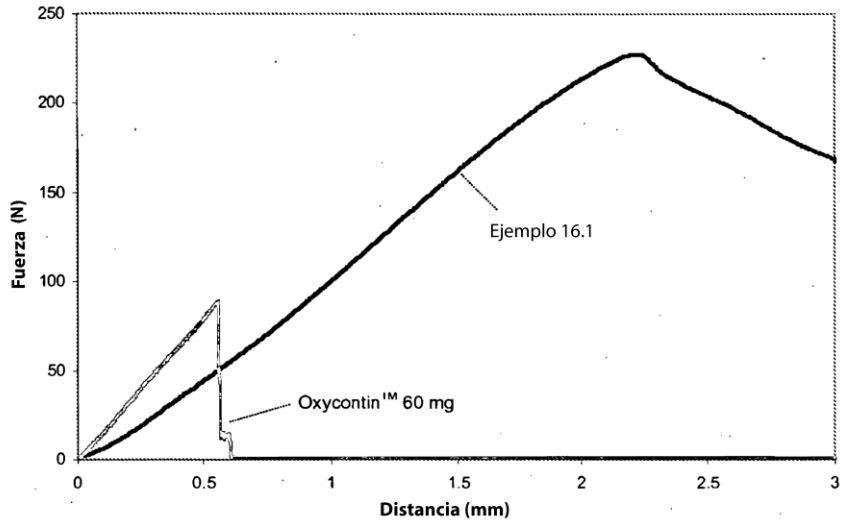


**Fig. 32**



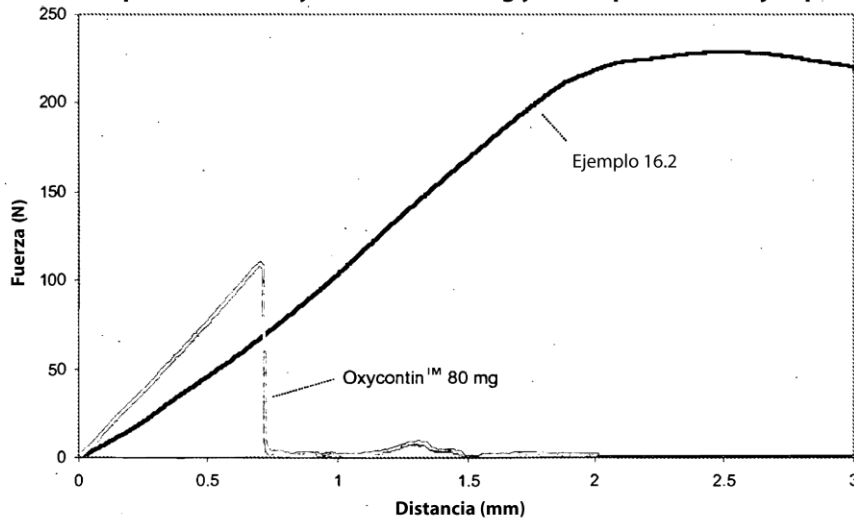
**Fig. 33**

**Prueba de indentación del ejemplo 21**  
**Comparación del OxyContin™ de 60 mg y el comprimido del ejemplo 16.1**



**Fig. 34**

**Prueba de indentación del ejemplo 21**  
**Comparación del OxyContin™ de 80 mg y el comprimido del ejemplo 16.2**



**Fig. 35**

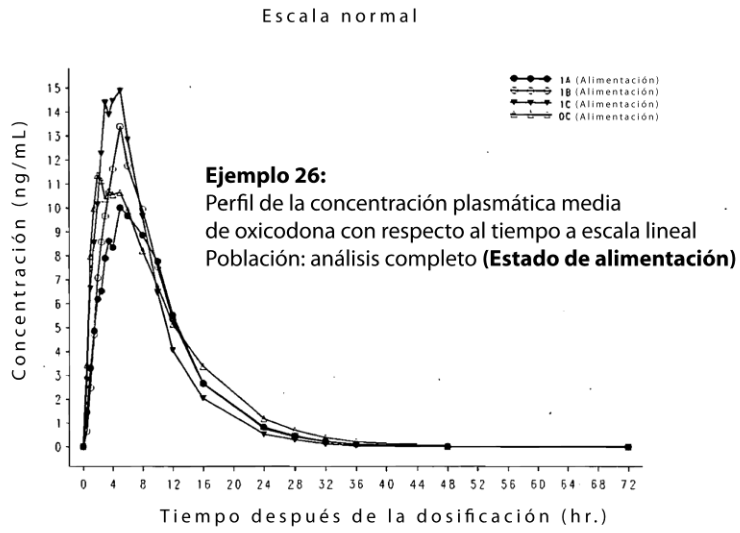


Fig. 36

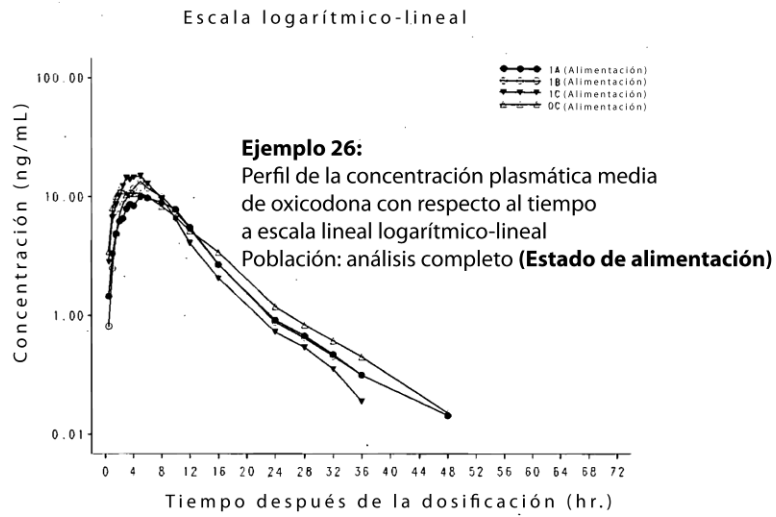
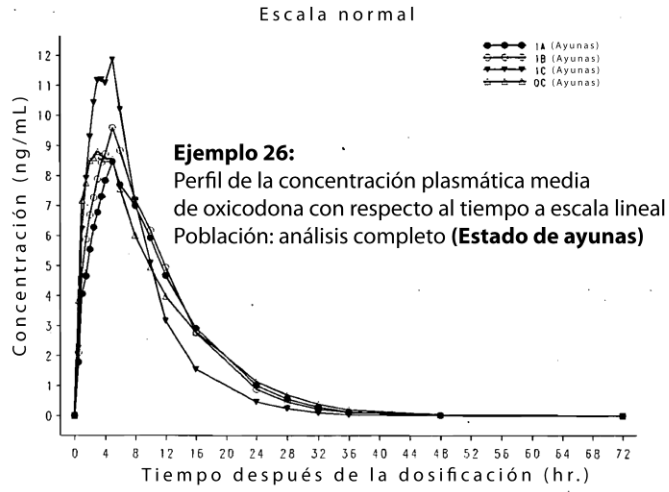
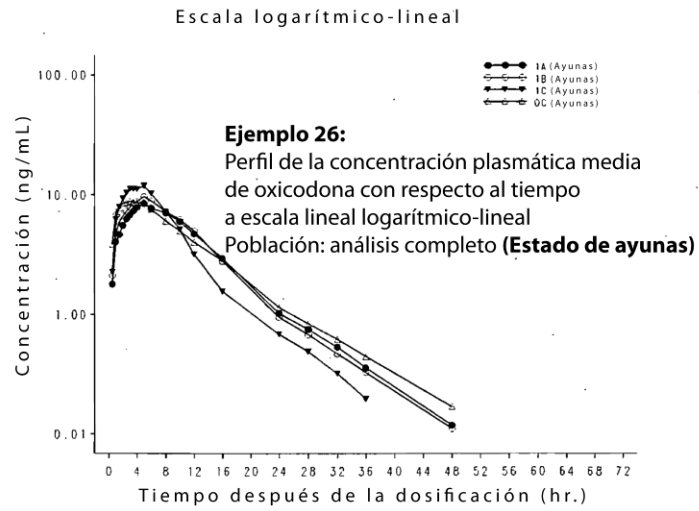


Fig. 37

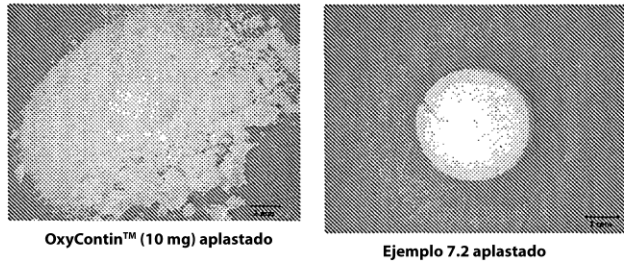


**Fig. 38**



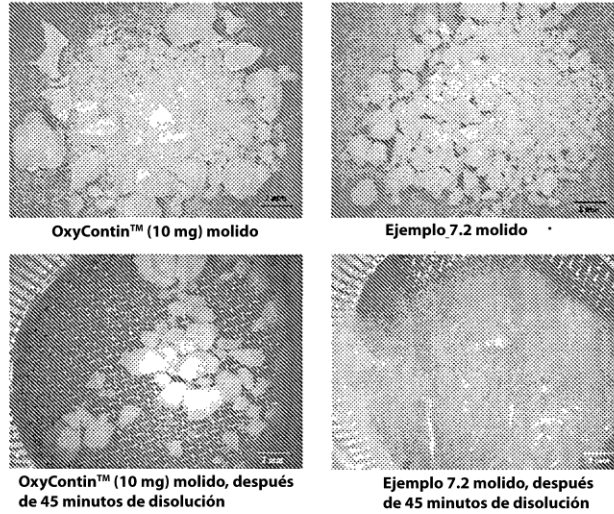
**Fig. 39**

**Ejemplo 27: imágenes representativas de comprimidos aplastados**



**Fig. 40**

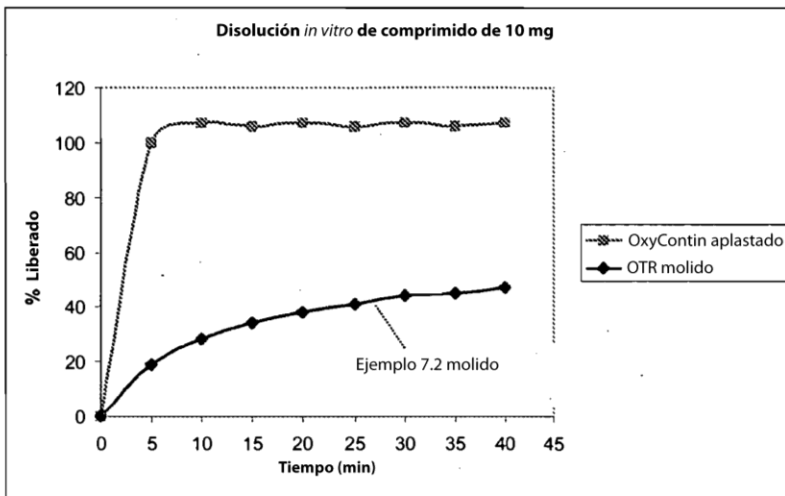
**Ejemplo 27: imágenes representativas de comprimidos molidos del ejemplo 7.2 y de OxyContin™ de 10 mg antes y después de 45 minutos de disolución**



**Fig. 41**

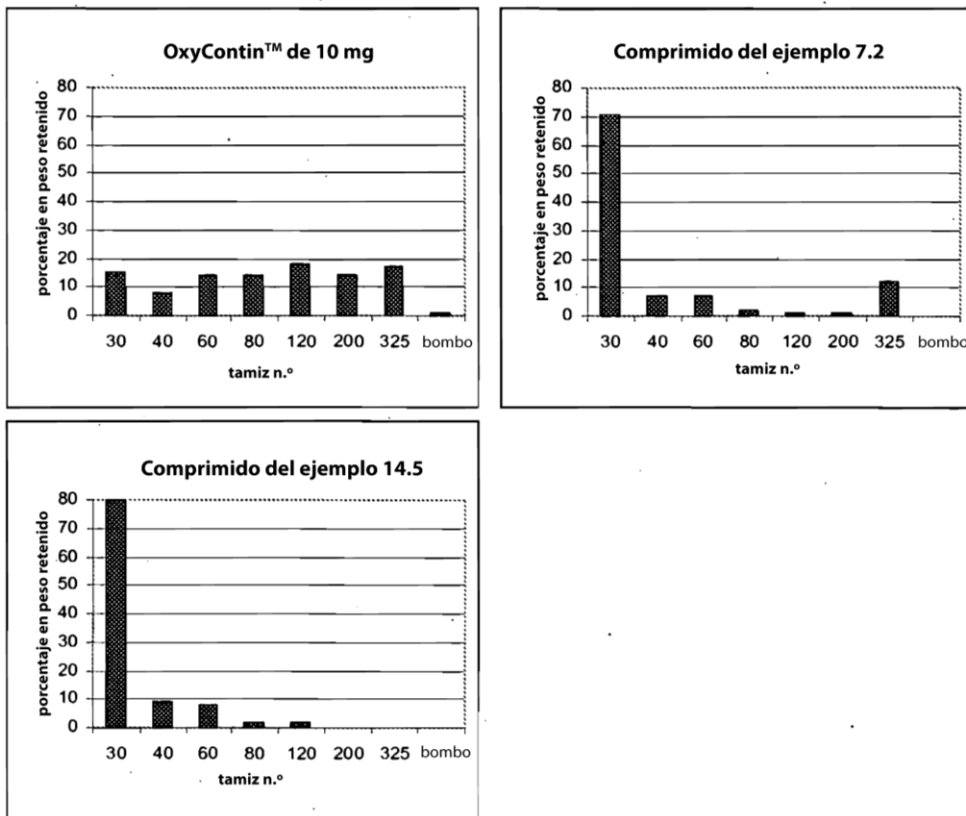
**Ejemplo 27:**

**Perfiles de disolución de comprimidos molidos del ejemplo 7.2 y de comprimidos aplastados de OxyContin™ de 10 mg**



**Fig. 42**

**Ejemplo 27: gráficas de distribución del tamaño de las partículas de comprimidos molidos**



**Fig. 43**