

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 006**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2003** **E 11177520 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2425825**

54 Título: **Preparación farmacéutica que contiene oxicodona y naloxona**

30 Prioridad:

05.04.2002 DE 10215131

05.04.2002 DE 10215067

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

05.04.2017

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)

1, rue Jean Piret

2350 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

BRÖGMANN, BIANCA;

MÜHLAU, SILKE y

SPITZLEY, CHRISTOF

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 006 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

Preparación farmacéutica que contiene oxycodona y naloxona

La invención se refiere a una preparación farmacéutica oral de liberación sostenida, que comprende hidrocloreto de oxycodona e hidrocloreto de naloxona según se reivindica.

5 El tratamiento del dolor intenso que resulta de enfermedades tales como cáncer, reumatismo y artritis es fundamental para el tratamiento de estas enfermedades. La gama de dolor sentido por pacientes de tumores comprende dolor del periostio así como del propio hueso, así como dolor visceral y dolor de los tejidos blandos. Todas estas formas de dolor hacen intolerable la vida diaria de los pacientes y a menudo conducen a estados
10 depresivos. Una terapia satisfactoria para el dolor que dé como resultado una mejora duradera de la calidad de vida de los pacientes es por lo tanto tan importante para el éxito de una terapia integral como lo es el tratamiento de las causas reales de la enfermedad.

En lo referente a la importancia de una terapia satisfactoria del dolor, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un modelo en 4 etapas para el tratamiento de pacientes con dolor provocado por tumores. Este modelo ha resultado ser eficaz en la práctica diaria habitual y se puede extender a pacientes que sufran dolor crónico o
15 formas de dolor que resultan de enfermedades distintas al cáncer. Dependiendo de la intensidad, la cualidad y la localización del dolor, se distinguen cuatro etapas durante esta terapia, estando indicada la etapa siguiente si el efecto del agente para aliviar el dolor usado hasta entonces ya no es suficiente (Ebell, H. J.; Bayer A. (Ed.): Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten, Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band 3) y Zech, D.; Grond, S.; Lynch, J.; Hertel, D.; Lehmann, K.: Validation of World Health Organisation Guidelines for Cancer Pain Relief: a 10-year prospective study, Pain (1995), 63, 65-76).
20

Según este modelo en 4 etapas de la OMS, los analgésicos opioides tienen un papel fundamental en el tratamiento del dolor. El grupo de analgésicos opioides comprende, además de la morfina que representa el prototipo de estos agentes farmacéuticamente activos, también oxycodona, hidromorfona, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papavereto, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y sus derivados; metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona. La clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) de la OMS indica si el agente farmacéuticamente activo representa o no un analgésico opioide. El efecto pronunciado de alivio del dolor de los analgésicos opioides se debe a la imitación del efecto de sustancias endógenas que actúan como la morfina ("opioides endógenos"), cuya función fisiológica es controlar la recepción y el procesamiento de los estímulos dolorosos.
25

Los opioides reprimen la propagación de los estímulos dolorosos. Además de la inhibición inmediata de la transducción de señales neuronales excitadoras en la médula espinal provocada por los opioides, es importante una activación de tales vías nerviosas, que se proyectan desde el tronco encefálico hacia la médula espinal. Esta activación da como resultado una inhibición de la propagación del dolor en la médula espinal. Por otra parte, los opioides limitan la recepción de dolor del tálamo y al afectar al sistema límbico influyen en la evaluación afectiva del dolor.
30
35

Los receptores opioides se encuentran en diferentes lugares del cuerpo. Los receptores del intestino y el cerebro son de particular importancia para la terapia del dolor mediante opioides, especialmente ya que su ocupación da como resultado diferentes efectos secundarios.

Se considera que los analgésicos opioides son agonistas fuertes si se unen con gran afinidad a receptores opioides e inducen una fuerte inhibición de la recepción del dolor. Las sustancias que también se unen con gran afinidad a los receptores opioides pero que no provocan una reducción de la recepción del dolor y que de ese modo contrarrestan a los agonistas opioides se denominan antagonistas. Dependiendo del comportamiento de unión y la actividad inducida, los opioides se pueden clasificar como agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos y antagonistas puros. Los antagonistas puros comprenden, por ejemplo, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol (Forth W.; Henschler, D.; Rummel W.; Starke, K.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, 1996, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford).
40
45

Debido a su buena eficacia analgésica, compuestos tales como la oxycodona, la tilidina, la buprenorfina y la pentazocina se han usado en forma de medicamentos para la terapia del dolor. Medicamentos tales como Oxygesic® (en el que la oxycodona es el compuesto activo analgésico) y Valoron® (en el que la tilidina es el compuesto activo analgésico) han resultado valiosos para la terapia del dolor.
50

Sin embargo, el uso de analgésicos opioides para la terapia del dolor podría llevar consigo efectos secundarios no deseables. Así, el uso a largo plazo de analgésicos opioides pueden conducir a dependencia psicológica y física.

Especialmente, la dependencia física de pacientes que sufren dolor a los analgésicos opioides conduce al desarrollo de tolerancia, lo que significa que con la toma duradera, tienen que ser tomadas por el paciente dosis crecientemente superiores del agente para el alivio del dolor, a fin de experimentar alivio del dolor. El efecto euforizante de los analgésicos opioides conduce a menudo al abuso de los analgésicos. El abuso de fármacos y la
55

dependencia psicológica son un fenómeno común, especialmente entre los adolescentes. Estos efectos peligrosos son provocados especialmente por las sustancias con fuerte capacidad analgésica, y pueden variar desde una habituación no deseada hasta una adicción totalmente desarrollada. Sin embargo, estas sustancias son usadas legítimamente con propósitos médicos y la medicina no puede prescindir de ellas.

- 5 Además de las desventajas mencionadas, el uso de analgésicos opiodes potentes para la terapia del dolor a menudo también conduce a efectos secundarios no deseables, tales como estreñimiento crónico, depresión respiratoria, náuseas y sedación. Menos frecuentemente, se observan la urgencia o la incapacidad de orinar. Se han realizado diferentes intentos de contrarrestar los procesos de habituación y los otros efectos secundarios que se producen durante la terapia del dolor. Esto se puede hacer, p. ej., mediante métodos de tratamiento tradicionales.
- 10 En el caso de la adicción a fármacos, éste podría ser un tratamiento de deshabituación del fármaco y, en el caso del estreñimiento, esto se podría hacer mediante la administración de laxantes.

Otros intentos se dirigen a minimizar el potencial adictivo y formador de habituación de los analgésicos opiodes, así como sus otros efectos secundarios, mediante la administración de antagonistas que contrarresten al analgésico opioide. Tales antagonistas podrían ser naltrexona o naloxona.

- 15 Existen numerosas propuestas y sugerencias sobre cómo se podría usar la aplicación de los susodichos compuestos activos para evitar la habituación y la dependencia no deseadas, o incluso la adicción.

Las Patentes de EE. UU. Nº 3.773.955 y 3.966.940 sugerían formular analgésicos en combinación con naloxona, a fin de evitar efectos promotores de la dependencia tales como euforia y similares, durante la aplicación parenteral. No se trata la evitación de efectos tales como el estreñimiento.

- 20 Para limitar el abuso parenteral de las formas de aplicación oral, la Patente de EE. UU. Nº 4.457.933 sugería la combinación de morfina con naloxona en intervalos definidos. Tampoco se mencionan efectos tales como el estreñimiento.

- La Patente de EE. UU. Nº 4.582.835 describe, de nuevo a fin de evitar el abuso, una preparación que comprende una combinación de buprenorfina y naloxona, que se ha de administrar bien parenteralmente o bien sublingualmente.
- 25

La solicitud europea EP 0 352 361 A1 se refiere al tratamiento del estreñimiento durante la terapia del dolor mediante la aplicación oral de un analgésico opioide y un antagonista, siendo el antagonista una forma de profármaco bien de naltrexona o bien de naloxona. La evitación del abuso del analgésico opioide no es un tema de esta solicitud.

- 30 La solicitud de patente alemana DE 43 25 465 A1 también se refiere al tratamiento del estreñimiento durante la terapia del dolor usando una preparación que comprende un analgésico opioide y un antagonista. El rasgo característico de esta divulgación es que el antagonista, que puede ser naloxona, tiene que estar presente en cantidades superiores que el analgésico opioide, que preferiblemente es morfina. Esto es para asegurar que el antagonista despliegue su efecto contra el estreñimiento sin reducir la actividad analgésica del agonista. La evitación del abuso del analgésico opioide no es un tema de esta solicitud.
- 35

A fin de evitar efectos secundarios tales como el estreñimiento y la depresión respiratoria durante la terapia del dolor, se han introducido en el mercado preparaciones que se pueden tomar oralmente y comprenden un analgésico opioide y el antagonista opioide, naloxona. El medicamento Talwin® de Windrop/Sterling comprende pentazocina y naloxona. El medicamento Valoron® de Godeke comprende una combinación de tilidina-naloxona.

- 40 Además del potente efecto analgésico, la reducción del potencial adictivo y la evitación de efectos secundarios, los medicamentos utilizables para una terapia del dolor satisfactoria deben proporcionar características adicionales.

- Generalmente, los medicamentos se han de formular de un modo en el que los compuestos activos sean estables tanto tiempo como sea posible, bajo condiciones de almacenamiento estándar. Los medicamentos también se han de formular de un modo en el que los perfiles de liberación pretendidos de los compuestos activos no cambien con el almacenamiento a largo plazo.
- 45

- Adicionalmente (también en el caso de las combinaciones de agonista/antagonista), el perfil de liberación de cada compuesto activo individual debe ser seleccionable según se requiera. Las medidas aplicadas a fin de conseguir esto no deben obstaculizar o incluso impedir que los perfiles de liberación de compuestos activos adicionales (p. ej., en el caso de combinaciones de diferentes compuestos activos) se puedan elegir según se requiera. Por consiguiente, no debe haber una dependencia mutua de los perfiles de liberación.
- 50

- Los medicamentos adecuados para la terapia del dolor bien deben contener los compuestos activos en tales cantidades o bien se deben formular de tales modos que solo raramente tengan que ser tomados por los pacientes. Cuanto más fácil sea el esquema de aplicación para un analgésico, y más evidente sea para el paciente por qué y cuán a menudo debe tomar qué comprimido, más exactamente acatará las órdenes del médico. La necesidad de tomar el analgésico sólo infrecuentemente dará como resultado un buen consentimiento del paciente para tomar el
- 55

analgésico (cumplimiento terapéutico).

5 A través del uso de las llamadas formulaciones de liberación sostenida, es decir, formulaciones de medicamentos de las que los compuestos activos se liberan a lo largo de un período de tiempo duradero, se ha intentado disminuir la frecuencia con la que se tienen que tomar los medicamentos que alivian el dolor, y de ese modo incrementar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. Tales formulaciones de liberación sostenida también tienen sentido debido a que la liberación sostenida de un analgésico opioide reduce el potencial adictivo de este compuesto activo.

10 Esto se debe al hecho de que el potencial adictivo de un compuesto activo no está definido por el propio compuesto, sino más bien por el modo en el que se administra y la farmacodinámica resultante del mismo. Además, el efecto psicotrópico de un opioide, la velocidad con la que el cerebro encuentra un opioide, es un criterio más decisivo para el riesgo de dependencia que el propio compuesto activo (Nolte, T.: STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie, 2001, Vol. 2).

15 El medicamento Oxygesic® de Purdue es una preparación desde la que el analgésico opioide oxicodona se libera de un modo sostenido. Debido a esta formulación, se disminuye la frecuencia con la que se tiene que tomar el medicamento así como el potencial adictivo, sin embargo, los efectos secundarios permanecen y no se puede excluir el peligro de desarrollar adicción, ya que Oxygesic® no contiene antagonistas opioides.

20 Según la solicitud de patente europea EP 0 352 361 A ya mencionada, ni el analgésico opioide ni el antagonista se formulan para ser liberados de un modo sostenido. Según esto, el período de tiempo durante el cual tales preparaciones son eficaces es limitado y las preparaciones tienen que ser tomadas múltiples veces al día. No se consigue el cumplimiento terapéutico deseado del paciente. Esta solicitud no divulga las ventajas de formulaciones de preparaciones que se caractericen por una liberación estable con el tiempo e independiente de los compuestos activos. La estabilidad al almacenamiento de tales preparaciones tampoco es tratada por esta divulgación.

25 La solicitud de patente alemana DE 4325465 A1 divulga formulaciones según las cuales el estreñimiento que se produce durante la terapia del dolor es prevenido por la liberación sostenida del agonista opioide mientras que el antagonista, que está presente en exceso, no se debe liberar de un modo sostenido. Debido al gran efecto de primer paso de la naloxona, por lo tanto, se tienen que usar cantidades comparativamente grandes de este compuesto. Esta solicitud no divulga las ventajas ni las formulaciones de preparaciones que se caractericen por la liberación estable en el tiempo e independiente de los compuestos activos. La estabilidad al almacenamiento de tales preparaciones tampoco es un tema de esta divulgación. Por lo tanto, un médico que use preparaciones según esta divulgación tiene que llevar a cabo extensos experimentos de valoración cada vez que quiera incrementar la dosificación.

30 La compañía Godeke ofrece, bajo la marca comercial Valoron®, un analgésico que comprende una combinación de tilidina-naloxona. Según la bibliografía del producto, se usa una formulación de la que ambos compuestos activos se liberan de modo sostenido. La matriz usada comprende una parte importante de material hinchable en agua (HPMC) y por lo tanto se tiene que considerar una matriz de difusión hinchable (y posiblemente parcialmente erosionable). Una desventaja de esta formulación conocida es que la tilidina y la naloxona, dadas relaciones de masa idénticas pero cantidades absolutas diferentes, muestran perfiles de liberación diferentes. Las velocidades de liberación del agonista y el antagonista no son independientes entre sí, lo que probablemente se debe a la formulación de liberación sostenida usada. Según esto, es necesario que el médico lleve a cabo extensos experimentos de valoración para cada paciente individual si quiere incrementar la dosificación aunque no cambie la relación de masas de tilidina:naloxona, ya que no puede asumir que los perfiles de liberación de ambos componentes permanezcan constantes. El intervalo de las cantidades terapéuticamente utilizables del analgésico que están disponibles para el médico es por lo tanto limitado.

35 El documento WO 99/32119 divulga formas de dosificación oral que comprenden una combinación de una cantidad oralmente analgésicamente eficaz de un agonista opioide y un antagonista opioide oralmente activo, estando incluido el antagonista opioide en una relación con el agonista opioide para proporcionar un producto de combinación que sea analgésicamente eficaz cuando la combinación se administre oralmente, pero que no sea aversivo en un sujeto físicamente dependiente.

40 El documento WO 99/32120 se refiere a un método para prevenir el abuso de formas de dosificación de opioides y se refiere *inter alia* a un método para reducir el potencial abuso de una forma de dosificación oral de un analgésico opioide, en el que una cantidad analgésicamente eficaz de un agonista opioide oralmente activo se combina con un antagonista opioide en una forma de dosificación oral que requeriría al menos un procedimiento de extracción en dos etapas para ser separado del agonista opioide, siendo suficiente la cantidad del antagonista opioide incluido para contrarrestar efectos opioides si se extrae junto con el agonista opioide y se administra parenteralmente.

45 El documento WO 01/58447 divulga formas de dosificación de liberación controlada que contienen un agonista opioide y un antagonista opioide y un material de liberación controlada, que, durante un intervalo de dosificación, libera una cantidad analgésica o subanalgésica del agonista opioide junto con una cantidad de dicho antagonista opioide eficaz para atenuar un efecto secundario de dicho agonista opioide.

50 El documento US 4 457 933 se refiere a un método para disminuir el potencial abuso tanto oral como parenteral de

agentes analgésicos fuertes tales como oxicodona, propoxifeno y pentazocina combinando una dosis analgésica de los agentes analgésicos con naloxona en intervalos específicos, relativamente estrechos.

5 El documento WO 03/007802 divulga una composición farmacéutica que comprende de 10 a 40 mg de oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 0,65 a 0,90 mg de naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El documento US 3 966 940 se refiere a composiciones analgésicas, oralmente efectivas, que son útiles en la prevención del abuso de fármacos porque después de la administración parenteral no producen analgesia, euforia o dependencia física. Una composición según esta técnica anterior comprende un analgésico fuerte, oralmente activo, en forma de dosificación oral y contiene para cada dosis analgésica del agente analgésico una cantidad de naloxona suficiente para, después de la administración parenteral de dicha forma de dosificación oral, anular la acción analgésica, euforizante y productora de dependencia de la composición, pero insuficiente para bloquear el efecto terapéutico del analgésico cuando la mezcla se toma oralmente.

15 El documento WO 02/0902060 se refiere a comprimidos opioides de liberación controlada resistentes al abuso que contienen en combinación un antagonista opioide tal como naloxona a un nivel por encima del necesario para suprimir el efecto eufórico del opioide, si la combinación se triturase para romper las propiedades de liberación controlada causando la liberación del opioide y el antagonista opioide como un producto de liberación inmediata como una única dosis.

20 Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica para la terapia del dolor que, dada una actividad analgésica alta, se caracteriza por un potencial de abuso reducido y efectos secundarios reducidos, caracterizándose además dicha preparación por una frecuencia de administración reducida y proporcionando por lo tanto un cumplimiento terapéutico incrementado, así como la capacidad para la adaptación individual de la dosificación para cada paciente. Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas utilizables en la terapia del dolor que aseguren que los compuestos activos de dichas preparaciones farmacéuticas sean estables a lo largo de un tiempo de almacenamiento largo, y que la liberación de los compuestos activos permanezca reproduciblemente invariable e independiente entre sí incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

La combinación de características de la reivindicación independiente sirve para alcanzar estos objetivos. Realizaciones preferidas de la invención se definen en las subreivindicaciones.

30 Según la invención, los objetivos se alcanzan proporcionando una preparación farmacéutica oral de liberación sostenida que comprende hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona según la reivindicación independiente 1.

35 Mediante la combinación de oxicodona (en una cantidad analgésicamente eficaz) y naloxona se asegura que las preparaciones según la invención muestren una actividad analgésica eficiente y que, al mismo tiempo, se supriman, o al menos se reduzcan significativamente, efectos secundarios comunes tales como estreñimiento, depresión respiratoria y desarrollo de adicción. La formulación de matriz divulgada en la presente, que es estable a lo largo de períodos de tiempo largos, asegura permanentemente que el agonista así como el antagonista se liberen siempre en porcentajes predeterminados y que sus velocidades de liberación no influyan entre sí. De ese modo, se evita el abuso del medicamento, que requiere que la oxicodona se pueda extraer selectivamente de la formulación. La formulación según la invención imposibilita la extracción selectiva del agonista de la preparación sin la correspondiente cantidad del antagonista, independientemente de las cantidades absolutas y relativas de agonista y antagonista elegidas.

40 Por otra parte, la formulación de un medicamento divulgada en la presente asegura que, dadas idénticas cantidades relativas, los compuestos activos muestren perfiles de liberación iguales, independientemente de la cantidad absoluta presente. Tal comportamiento de liberación independiente proporciona un amplio intervalo de cantidades absolutas de la sustancia activa analgésica utilizables por el médico, dado que se conoce la relación agonista/antagonista óptima. Así, es posible ajustar cómodamente la dosificación para cada paciente individual, bien mediante un incremento de la dosificación por etapas o bien, si es necesario, una reducción de la dosificación por etapas. Esta capacidad para ajustar la dosificación para el paciente individual es extremadamente útil desde un punto de vista médico.

50 Las preparaciones según la reivindicación 1 se caracterizan por una baja frecuencia de administración, de modo que se alcanza un alto cumplimiento terapéutico del paciente. Por otra parte, las preparaciones según la invención permiten que el médico ajuste la dosificación para pacientes individuales. Las preparaciones según la invención permiten el uso a lo largo de un amplio intervalo con respecto a las cantidades absolutas utilizables de los compuestos activos y aseguran que los compuestos activos, incluso después del almacenamiento a largo plazo, se vuelvan eficaces con perfiles de liberación iguales.

Según la presente invención, liberación sostenida de compuestos activos significa que las sustancias farmacéuticamente activas se liberan desde un medicamento a lo largo de un período de tiempo más extenso que a partir de formulaciones para liberación inmediata conocidas. Preferiblemente, la liberación tiene lugar a lo largo de

un período de tiempo de dos a veinticuatro horas, de forma especialmente preferida a lo largo de un período de tiempo de dos a dieciséis horas o de dos a doce horas, satisfaciendo las especificaciones los requisitos legales y reguladores.

5 Según la invención, las formulaciones de medicamentos que aseguran tal liberación sostenida de los compuestos activos de la preparación se denominan formulaciones retardadas, formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación prolongada. En el contexto de la presente invención, "liberación sostenida" no significa que los compuestos activos se liberen de la formulación o el medicamento de un modo dependiente del pH. Según la invención, la liberación de los compuestos activos se produce más bien de un modo independiente del pH. Según la invención, el término "liberación sostenida" se refiere a la liberación de compuestos activos de un medicamento a lo largo de un período de tiempo prolongado. No implica la liberación controlada en un lugar definido; por lo tanto, no significa que los compuestos activos se liberen bien solo en el estómago o bien solo en el intestino (por supuesto, tal liberación en un lugar definido se podría alcanzar individualmente mediante, p. ej., el revestimiento entérico del medicamento. Sin embargo, esto no parece ser ventajoso actualmente).

15 Según la invención, "liberación independiente" significa que, dada la presencia de al menos dos compuestos activos, un cambio de la cantidad absoluta de un compuesto no influye en los perfiles de liberación de los otros compuestos, de modo que los perfiles de liberación de los otros compuestos no se cambian. Para las formulaciones según la invención, tal comportamiento de liberación independiente es independiente del valor del pH, para el que se mide la liberación, o del procedimiento de producción. La independencia del pH se aplica particularmente al intervalo ácido, es decir, para valores de $\text{pH} < 7$. El perfil de liberación (o comportamiento de liberación) se define como el cambio de la liberación del compuesto activo de la formulación con el tiempo, siendo la cantidad de cada compuesto activo liberada proporcionada en porcentajes de la cantidad total del compuesto activo. El perfil de liberación se determina mediante pruebas conocidas.

25 Específicamente, esto significa que, por ejemplo, el perfil de liberación de la oxycodona, según se observa para una combinación de oxycodona/naloxona con 12 miligramos de oxycodona y 4 miligramos de naloxona, no cambia, si una preparación correspondiente con la misma formulación contiene 12 miligramos de oxycodona, pero 6 miligramos de naloxona.

30 La característica de liberación independiente se refiere preferiblemente a la situación en la que se compara el perfil de liberación de preparaciones de una composición sustancialmente igual. Las preparaciones de una composición sustancialmente igual tienen diferentes cantidades de los compuestos activos pero por lo demás son básicamente iguales con respecto a los componentes de la composición que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación.

35 Si, p. ej., se comparan las susodichas preparaciones (comprendiendo la primera preparación 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona y comprendiendo la segunda preparación 12 mg de oxycodona y 6 mg de naloxona), ambas preparaciones, con tal de que tengan el mismo peso total, proporcionarán el mismo perfil de liberación para oxycodona y naloxona si la diferencia en la cantidad de naloxona se reemplaza por un componente de la formulación que típicamente no influya en el comportamiento de liberación. Según se muestra en la sección de Ejemplos, la diferencia en la cantidad de naloxona se puede reemplazar por una carga (relleno) farmacéuticamente inerte típica tal como lactosa sin cambiar los perfiles de liberación.

40 El experto en la técnica es consciente de que si la cantidad del compuesto activo en la que difieren dos preparaciones se reemplaza por una sustancia que es esencial para el comportamiento de liberación de la formulación, tal como etilcelulosa o un alcohol graso, se pueden producir diferencias en el comportamiento de liberación. Así, la característica de liberación independiente se aplica preferiblemente a formulaciones que tienen diferentes cantidades de los compuestos activos pero por lo demás son idénticas o al menos muy similares con respecto a los componentes que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación (dado que se comparan formulaciones del mismo peso total).

45 Según la invención, "comportamiento de liberación invariable" o "perfil de liberación invariable" se define de modo que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada compuesto activo liberada por unidad de tiempo no cambie significativamente y permanezca suficientemente constante (y así no cambie sustancialmente) si las cantidades absolutas se cambian. Porcentajes suficientemente constantes significa que el porcentaje liberado por unidad de tiempo se desvíe de un valor medio en no más de 20%, preferiblemente en no más de 15% y especialmente en no más de 10%. El valor medio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación. Por supuesto, la cantidad liberada por unidad de tiempo tiene que satisfacer los requisitos legales y reguladores.

50 Específicamente, esto significa, por ejemplo, que dada una combinación de oxycodona/naloxona de 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se liberan 25% de oxycodona y 20% de naloxona. Si la combinación de oxycodona/naloxona contiene en cambio 24 mg de oxycodona y 8 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas también se liberarán 25% de oxycodona y 20% de naloxona. En ambos casos, la desviación no será mayor de 20% del valor medio (que en este caso es 25% de oxycodona y 20% de naloxona).

Según se esboza para el comportamiento de liberación independiente, la característica de liberación invariable

también se refiere preferiblemente a una situación en la que se comparan preparaciones sustancialmente de igual composición. Tales preparaciones difieren con respecto a la cantidad de los compuestos activos, pero son de una composición igual o al menos muy similar con respecto a los componentes de la preparación que influyen en la liberación. Típicamente, la diferencia en la cantidad de un compuesto activo será reemplazada por la cantidad de un excipiente farmacéutico inerte que no influye sustancialmente en el comportamiento de liberación de la preparación. Tal excipiente farmacéutico puede ser lactosa, que es una carga típica en las preparaciones farmacéuticas. El experto en la técnica es consciente de que la característica de liberación invariable puede no aplicar a preparaciones en las que la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplace por sustancias que se sabe que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación de la preparación, tales como etilcelulosa o alcoholes grasos.

En la sección de Ejemplos se indica que si una preparación comprende 20 mg de oxycodona y 1 mg de naloxona o 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona, de modo que la diferencia de naloxona sea reemplazada por lactosa, las dos preparaciones de peso idéntico proporcionan los mismos perfiles de liberación, de modo que exhiben un comportamiento de liberación sostenido, invariable e independiente.

Según la invención, "estable al almacenamiento" o "estabilidad al almacenamiento" significa que durante el almacenamiento bajo condiciones estándar (al menos dos años a temperatura ambiente y la humedad habitual) las cantidades de los compuestos activos de una formulación de medicamento no se desvían de las cantidades iniciales en más de los valores dados en la especificación o las normas de las farmacopeas comunes. Según la invención, la estabilidad al almacenamiento también significa que una preparación producida según la invención se puede almacenar bajo condiciones estándar (60% de humedad relativa, 25°C) según se requiera para la admisión en el mercado.

Según la invención, "estable al almacenamiento" o "estable con el tiempo" también significa que después del almacenamiento bajo condiciones estándar los compuestos activos muestran perfiles de liberación como los que mostrarían en el uso inmediato sin almacenamiento. Según la invención, las fluctuaciones admisibles con respecto al perfil de liberación se caracterizan por que la cantidad liberada por unidad de tiempo fluctúa en no más de 20%, preferiblemente no más de 15% y de forma especialmente preferible no más de 10%, con respecto al valor medio. El valor medio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación.

Preferiblemente, la liberación de los compuestos activos desde una formulación de liberación sostenida se determina mediante el método de la cesta según USP a pH 1,2 o pH 6,5 con HPLC.

La estabilidad al almacenamiento se determina preferiblemente mediante el método de la cesta según USP a pH 1,2 con HPLC.

Según la invención, una matriz de difusión "no hinchable" o "sustancialmente no hinchable" es una formulación de matriz para la que la liberación de los compuestos activos no está influida (o al menos no en un grado importante) por el hinchamiento de la matriz (particularmente en los fluidos fisiológicos de las localizaciones objetivo pertinentes en el cuerpo del paciente).

Según la invención, el término matriz de difusión "sustancialmente no hinchable" también se refiere a una matriz cuyo volumen se incrementará en aproximadamente 300%, preferiblemente en aproximadamente 200%, más preferiblemente en aproximadamente 100%, en aproximadamente 75% o en aproximadamente 50%, aún más preferiblemente en aproximadamente 30% o en aproximadamente 20% y lo más preferiblemente en aproximadamente 15%, en aproximadamente 10%, en aproximadamente 5% o en aproximadamente 1% en soluciones acuosas (y particularmente en los fluidos fisiológicos de las localizaciones objetivo pertinentes en el cuerpo del paciente).

En el contexto de la presente invención, "agonista" o "analgésico" siempre se refiere a la oxycodona. En el contexto de la presente invención, "antagonista" siempre se refiere a la naloxona.

Las preparaciones producidas según la invención se aplican oralmente. Se prefiere especialmente una formulación para aplicación oral.

Si se menciona la oxycodona o la naloxona, esto se refiere a sus hidroclouros.

La solicitud divulga que los agonistas y antagonistas se formulan de modo que se liberen de la preparación farmacéutica resultante de un modo sostenido, independiente e invariable. Esto no significa que el antagonista esté en exceso en comparación con el agonista. Por el contrario, en formulaciones que comprenden una combinación de agonista/antagonista, el agonista está en exceso en comparación con el antagonista.

El exceso del agonista se define basándose en la cantidad de la dosificación unitaria del antagonista presente en la preparación de combinación. El alcance del exceso del agonista opioide se da en cuanto a la relación en peso de agonista a antagonista.

La preparación comprende hidrocloruro de oxycodona e hidrocloruro de naloxona en una relación en peso de 2:1.

En una preparación de combinación de oxycodona y naloxona, se usan entre 10 y 150 mg, de forma especialmente preferible entre 10 y 80 mg de oxycodona (cantidades típicas para el uso) y entre 1 y 50 mg de naloxona por dosificación unitaria.

- 5 En otras realizaciones preferidas de la invención, las preparaciones pueden comprender entre 5 y 50 mg de oxycodona, entre 10 y 40 mg de oxycodona, entre 10 y 30 mg de oxycodona o aproximadamente 20 mg de oxycodona. Realizaciones preferidas de la invención también pueden comprender preparaciones con entre 1 y 40 mg de naloxona, 1 y 30 mg de naloxona, 1 y 20 mg de naloxona o entre 1 y 10 mg de naloxona por dosificación unitaria.

- 10 Según la invención, la relación entre la oxycodona y la naloxona se elige de tal modo que se garanticen los perfiles de liberación para ambas sustancias activas según la invención y que el agonista pueda desplegar su efecto analgésico mientras que la cantidad del antagonista se elige de tal modo que se reduzcan o supriman los efectos promotores de la habituación o adicción y los efectos secundarios del agonista, sin afectar (sustancialmente) al efecto analgésico del agonista. Según la invención, el desarrollo de la habituación y la adicción así como el estreñimiento y la depresión respiratoria se han de considerar como efectos secundarios de los agonistas opioides analgésicamente eficaces.

- 15 Las formulaciones de retardo basadas en matriz pueden usarse preferiblemente como formulaciones que proporcionan una liberación de agonista y antagonista conforme a la invención. Según la invención, se prefieren especialmente formulaciones basadas en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable. Por el momento, no se prefieren formulaciones con una matriz erosionable o una matriz de difusión hinchable.

- 20 Según se divulga en la invención, la matriz que proporciona la liberación sostenida de los compuestos activos se tiene que elegir de tal modo que se produzca la liberación de los compuestos activos de un modo sostenido, independiente e invariable. Preferiblemente, tales matrices comprenden polímeros basados en etilcelulosa, siendo la etilcelulosa un polímero especialmente preferido. Se prefieren específicamente matrices que comprendan polímeros ya que están disponibles en el mercado bajo la marca comercial Surelease®. Se prefiere particularmente el uso de Surelease®E-7-7050.

- 25 Las formulaciones con un comportamiento de liberación según la invención comprenden particularmente matrices que comprenden etilcelulosa y al menos un alcohol graso como los componentes que influyen esencialmente en las características de liberación de la matriz. Las cantidades de etilcelulosa y el al menos un alcohol graso pueden variar significativamente de modo que se puedan obtener preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Aunque las preparaciones de la invención habitualmente comprenderán ambos componentes susodichos, en algunos casos se puede preferir que las preparaciones comprendan solamente etilcelulosa o el alcohol o los alcoholes grasos como los componentes que determinan la liberación.

Las matrices basadas en polimetacrilato (como, p. ej., Eudragit®RS30D y Eudragit®RL30D) o las matrices que comprenden cantidades importantes de material hinchable en agua, especialmente de derivados de hidroxialquicelulosa tales como HPMC, actualmente se evitan preferiblemente según la invención.

- 35 Las matrices que son conforme a la invención se pueden usar para producir preparaciones que liberan compuestos activos de un modo sostenido, independiente e invariable y que liberan cantidades iguales de los compuestos activos por unidad de tiempo. Específicamente, esto significa que en el caso de una combinación de oxycodona/naloxona que contiene 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona, se liberan 25% de oxycodona y 25% de naloxona en las 4 primeras horas. De forma correspondiente, en el caso de una combinación de oxycodona/naloxona que contiene 24 mg de oxycodona y 8 mg de naloxona, se liberan 25% de oxycodona y 25% de naloxona durante las 4 primeras horas, siendo la desviación en ambos casos no mayor de 20% del valor medio (que en este caso es 25% de oxycodona o naloxona).

Tal comportamiento de liberación igual para ambos compuestos activos puede ser deseable para aspectos médicos.

- 45 Una realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan de 1% a 40%, preferiblemente de 5% a 35%, más preferiblemente entre 10% y 30% y aún más preferiblemente entre 15% y 25% de oxycodona y/o naloxona después de 15 minutos. En otras realizaciones preferidas de la invención, se liberan de 15% a 20%, de 20% a 25%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20% o aproximadamente 25% de oxycodona y/o naloxona después de 15 minutos.

- 50 Otra realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 25% y 65%, preferiblemente entre 30% y 60%, más preferiblemente entre 35% y 55% y aún más preferiblemente entre 40% y 50% de oxycodona y/o naloxona después de una hora. Realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan entre 40% y 45%, 45% y 50%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% de oxycodona y/o naloxona después de una hora.

- 55 Otra realización preferida más de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 40% y 80%, preferiblemente entre 45% y 75%, más preferiblemente entre 45% y 70% y aún más preferiblemente entre 45% y 50%, 50% y 55%, 55% y 60%, 60% y 65% o 65% y 70% de oxycodona y/o naloxona después de 2 horas. Realizaciones preferidas también comprenden preparaciones que liberan aproximadamente 45%, aproximadamente

50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65% o aproximadamente 70% de oxicodona y/o naloxona después de 2 horas.

5 Una realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan de 70% a 100%, preferiblemente entre 75% y 95%, más preferiblemente entre 80% y 95%, y aún más preferiblemente entre 80% y 90% de oxicodona y/o naloxona después de 4 horas. Realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan entre 80% y 85%, 85% y 90%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85% o aproximadamente 90% de oxicodona y/o naloxona después de 4 horas.

10 Una realización preferida de la invención también se refiere a preparaciones que liberan entre 70% y 100%, preferiblemente entre 75% y 100%, más preferiblemente entre 80% y 95% y aún más preferiblemente entre 80% y 85%, entre 85% y 90% o entre 90% y 95% de oxicodona y/o naloxona después de 7 horas. Realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90% o aproximadamente 95% de oxicodona y/o naloxona después de 7 horas.

15 Otra realización preferida más de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 85% y 100%, preferiblemente entre 90% y 100%, más preferiblemente entre 95% y 100% y aún más preferiblemente aproximadamente 95% o 100% of oxicodona y/o naloxona después de 12 horas.

Según la invención, las formulaciones que proporcionan una liberación de los compuestos activos conforme a la invención pueden comprender, además de los polímeros que forman la matriz, cargas y sustancias adicionales, tales como adyuvantes de granulación, lubricantes, colorantes, agentes fluidificantes y plastificantes.

20 Se pueden usar como cargas lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes sacáricos tales como sorbitol o manitol, sales cálcicas polisolubles como hidrogenofosfato cálcico, fosfato dicálcico o tricálcico.

La povidona se puede usar como adyuvante de granulación.

Sílice muy dispersa (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido magnésico y estearato magnésico o cálcico se pueden usar preferiblemente como agentes fluidificantes o lubricantes.

25 El estearato magnésico y/o el estearato cálcico se pueden usar preferiblemente como lubricantes. También se pueden usar preferiblemente ácidos grasos como ácido esteárico, o grasas como aceite de ricino hidrogenado.

También se pueden usar polietilenglicoles y alcoholes grasos como alcohol cetílico y/o estearílico y/o alcohol cetoestearílico como sustancias adicionales que influyen en el retardo.

30 Si se usan cargas y sustancias adicionales tales como colorantes y los lubricantes, agentes fluidificantes y plastificantes mencionados, se ha de tener cuidado de que según la invención solamente se usen tales combinaciones junto con la sustancia formadora de matriz y/o las sustancias formadoras de matriz, lo que asegura perfiles de liberación de los compuestos activos conforme a la invención.

Todos estos componentes adicionales de las formulaciones se elegirán de tal modo que la matriz de liberación reciba el carácter de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en agua o tampones y no erosionable.

35 Según la invención, se prefiere especialmente una formulación que comprende etilcelulosa o Surelease® E-7-7050 como una sustancia que construye la matriz, alcohol estearílico como alcohol graso, estearato magnésico como lubricante, lactosa como carga y povidona como un adyuvante de granulación.

40 Las preparaciones según la invención se pueden producir como todas las formas de aplicación comunes que, en principio, son adecuadas para formulaciones con retardo y que aseguran que los compuestos activos se liberen de un modo conforme a la invención. Especialmente adecuados son los comprimidos, los comprimidos de múltiples capas y las cápsulas. Se pueden usar formas de aplicación adicionales como gránulos o polvos, siendo admisibles solo las formas de aplicación que proporcionen un retardo suficiente y un comportamiento de liberación según la invención.

45 Las preparaciones farmacéuticas también pueden comprender revestimientos peliculares. Sin embargo, se tiene que asegurar que los revestimientos peliculares no influyan negativamente en las propiedades de liberación de los compuestos activos desde la matriz y en la estabilidad al almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz. Tales revestimientos peliculares se pueden colorear o pueden comprender una dosificación inicial de los compuestos activos si se requiere. Los compuestos activos de esta dosificación inicial se liberarán inmediatamente de modo que el nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz se alcance muy rápidamente.

50 Las preparaciones farmacéuticas o sus fases preliminares que son conformes a la invención se pueden producir mediante granulación por acumulación o ruptura. Una realización preferida es la producción mediante granulación por pulverización con secado posterior de los gránulos. Otra realización preferida es la producción de gránulos mediante granulación por acumulación en un tambor o sobre un disco de granulación. A continuación, los gránulos se pueden prensar, p. ej. en comprimidos, usando sustancias y procedimientos adicionales apropiados.

El experto en la técnica está familiarizado con la tecnología de granulación que se aplica a la tecnología farmacéutica. Los ejemplos de realizaciones (véase posteriormente) divulgan realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, está totalmente dentro del alcance del experto en la técnica adaptar los parámetros del procedimiento a fin de conseguir propósitos específicos.

5 La producción de preparaciones farmacéuticas o sus fases preliminares, que son conformes a la invención, mediante tecnología de extrusión es especialmente ventajosa. En una realización preferida, se producen preparaciones farmacéuticas o sus fases preliminares mediante extrusión en estado fundido con extrusoras co- o contragiratorias que comprenden dos tornillos. Otra realización preferida es la producción por medio de extrusión, con extrusoras que comprenden uno o más tornillos. Estas extrusoras también pueden comprender elementos
10 amasadores.

La extrusión también es un procedimiento de producción muy establecido en la tecnología farmacéutica y es muy conocida para el experto en la técnica. El experto en la técnica es consciente de que, durante el procedimiento de extrusión, diversos parámetros, tales como la velocidad de alimentación, la velocidad de los tornillos, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de la extrusora (si están disponibles), el contenido de agua, etc., se
15 pueden variar a fin de producir productos de las características deseadas. La sección de Ejemplos proporciona numerosos ejemplos de preparaciones según la invención que se han producido mediante extrusión.

Los susodichos parámetros dependerán del tipo específico de extrusora usado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las que se funden los componentes de la formulación de la invención, puede estar entre 40 y 120°C, preferiblemente entre 50 y 100°C, más preferiblemente entre 50 y 90°C, aún más preferiblemente
20 entre 50 y 70°C y lo más preferiblemente entre 50 y 65°C, particularmente si se usan extrusoras de dos tornillos contragiratorios (tales como Leistritz Micro 18 GGL). El experto en la técnica es consciente de que no se tienen que calentar todas las zonas de calentamiento. Particularmente, tras el depósito alimentador en el que se mezclan los componentes, puede ser necesario un enfriamiento a alrededor de 25°C. La velocidad de los tornillos puede variar entre 100 y 500 revoluciones por minuto (rpm), preferiblemente entre 100 y 250 rpm, más preferiblemente entre 100
25 y 200 rpm y lo más preferiblemente alrededor de 150 rpm, particularmente si se usan extrusoras de dos tornillos contragiratorios (tales como Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la tobera se puede seleccionar según se requiera. El diámetro de la tobera de las extrusoras comúnmente usadas está típicamente entre 1 y 10 mm, preferiblemente entre 2 y 8 mm y lo más preferiblemente entre 3 y 5 mm. La relación de longitud frente a diámetro del tornillo de las extrusoras que se pueden usar para la producción de preparaciones de la invención está
30 típicamente alrededor de 40:1.

Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento se tienen que seleccionar de modo que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La velocidad de alimentación y la velocidad de los tornillos se seleccionarán de modo que los compuestos farmacéuticamente activos se liberen de las preparaciones producidas mediante extrusión de un modo sostenido, independiente e invariable y
35 sean estables al almacenamiento en la matriz. Si, p. ej., se incrementa la velocidad de alimentación, la velocidad de los tornillos se puede tener que incrementar de forma correspondiente para asegurar el mismo retardo.

El experto en la técnica sabe que todos los parámetros susodichos dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusora, geometría de los tornillos, número de componentes, etc.) y se pueden tener que adaptar de modo que las preparaciones producidas mediante extrusión proporcionen una liberación sostenida,
40 independiente e invariable así como la susodicha estabilidad al almacenamiento.

El experto en la técnica puede inferir de los Ejemplos (véase posteriormente) que cambiando los parámetros durante la extrusión y cambiando la composición con respecto a los compuestos que son sustancialmente responsables del comportamiento de liberación de las preparaciones, se pueden obtener preparaciones con diferentes perfiles de liberación.

45 Así, la presente invención permite producir en primer lugar una preparación con un perfil de liberación deseado para oxycodona y naloxona, p. ej. variando la cantidad de alcoholes grasos o el polímero formador de matriz etilcelulosa así como parámetros de producción tales como la temperatura, la velocidad de los tornillos (durante la extrusión) o la intensidad de la presión durante la producción de comprimidos.

Una vez se ha obtenido una preparación con el perfil de liberación deseado, las nuevas preparaciones según la invención permiten al experto en la técnica cambiar las cantidades de las preparaciones con respecto a los compuestos activos según se esbozó anteriormente. Sin embargo, las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los compuestos activos pero por lo demás de composición sustancialmente igual proporcionarán entonces las características de liberación sostenida, invariable e independiente.

55 Por lo tanto, la sección de Ejemplos divulga numerosos ejemplos que muestran que se pueden obtener preparaciones con diferentes perfiles de liberación cambiando la cantidad de, p. ej., etilcelulosa. Otros ejemplos muestran que una vez se ha establecido una preparación con perfiles de liberación deseados, el cambio en la cantidad de naloxona no influirá en el comportamiento de liberación de tales preparaciones si la diferencia en la cantidad del compuesto activo se reemplaza por excipientes farmacéuticamente inertes tales como lactosa.

Se indican posteriormente ejemplos que presentan realizaciones muy ventajosas de la invención. Adicionalmente, se dan ejemplos que enfatizan las ventajas de las preparaciones según la invención en comparación con formulaciones comunes.

Ejemplos

- 5 Ejemplo 1 – Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante granulación por pulverización:

Las siguientes cantidades de los componentes listados se usaron para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

| Preparación (denominación) | Oxi/Nal-0 | Oxi/Nal-5 | Oxi/Nal-10 |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| HCl de oxycodona | 20,0 mg | 20,0 mg | 20,0 mg |
| HCl de naloxona | - | 5,0 mg | 10,0 mg |
| Lactose Flow Lac 100 | 59,25 mg | 54,25 mg | 49,25 mg |
| Povidone 30 | 5,0 mg | 5,0 mg | 5,0 mg |
| Surelease® | 10,0 mg de material sólido | 10,0 mg de material sólido | 10,0 mg de material sólido |
| Alcohol estearílico | 25,0 mg | 25,0 mg | 25,0 mg |
| Talco | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg |
| Estearato Mg | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg |

- 10 La mezcla de polímeros Surelease® E-7-7050 usada tenía la siguiente composición.

| |
|----------------------|
| Surelease® |
| Etilcelulosa 20 cps |
| Sebacato de dibutilo |
| Hidróxido amónico |
| Ácido oleico |
| Dióxido de silicio |
| Agua |

- 15 Para la producción de los comprimidos, se mezclaron HCl de oxycodona, HCl de naloxona, Povidone 30 y Lactose Flow Lac 100 en un mezclador de tamboreo (Bohle) y posteriormente se granularon por pulverización con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulación de baño fluidizado (GPCG3). El material se tamizó sobre un tamiz de 1,4 mm Comill. Se llevó a cabo una etapa de granulación adicional con alcohol grasoso fundido en un mezclador de alto cizallamiento (Collette). Todos los núcleos de comprimido producidos mediante este sistema tenían un peso de 123 mg, basado en la sustancia seca.

Ejemplo 2 – Producción de comprimidos con oxycodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

- 20 Las siguientes cantidades de los componentes listados se usaron para la producción de los comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

| Preparación (denominación) | Oxi/Nal-Extr |
|----------------------------|--------------|
| HCl de oxycodona | 20 mg |

| | |
|----------------------|----------|
| HCl de naloxona | 10 mg |
| Kollidon 30 | 6 mg |
| Lactose Flow Lac 100 | 49,25 mg |
| Etilcelulosa 45 cpi | 10 mg |
| Alcohol estearílico | 24 mg |
| Talco | 2,5 mg |
| Estearato Mg | 1,25 mg |

5 Las cantidades listadas de HCl de oxycodona, HCl de naloxona, etilcelulosa de 45 cpi, Povidone 30, alcohol estearílico y Lactose Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador de tamboreo (Bohle). Esta mezcla se extruyó posteriormente con una extrusora de dos tornillos contragiratorios del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nuremberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 era 25°C, de la zona de calentamiento 2, 50°C, de las zonas de calentamiento 3 a 5, 60°C, de las zonas de calentamiento 6 a 8, 55°C, de la zona de calentamiento 9, 60°C y de la zona de calentamiento 10, 65°C. La velocidad de giro de los tornillos era 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura de la masa fundida resultante era 87°C, la velocidad de alimentación era 1,5 kg/h y el diámetro de la abertura de la tobera era 3 mm. El material extruido se tamizó con un tamiz Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. El producto extruido triturado se mezcló a continuación con talco y estearato magnésico que se habían añadido sobre un tamiz manual de 1 mm y posteriormente se prensó en forma de comprimidos. La extrusora tiene una geometría de tornillo, según se muestra en la Fig. 1.

15 En comparación con los comprimidos de oxycodona/naloxona que también tienen la matriz de difusión no hinchable basada en Surelease® producidos mediante granulación por pulverización (véase el Ejemplo 1), las preparaciones extruidas comprenden menos componentes.

Ejemplo 3 - Perfil de liberación de los comprimidos de oxycodona/naloxona del Ejemplo 1:

La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de la cesta según USP a pH 1,2 usando HPLC. Se probaron los comprimidos Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 y Ox/Nal-10.

20 Se identifica a partir de la Fig. 2 y los valores listados en la Tabla que, en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en Surelease®, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de oxycodona, independientemente de la cantidad de naloxona, permanecen iguales (invariables). De forma correspondiente, se observan perfiles de liberación invariables para la naloxona con diferentes cantidades de oxycodona.

| Tiempo (min.) | Ox/Nal-0 | Ox/Nal-5-O | Ox/Nal-5-N | Ox/Nal-10-O | Ox/Nal-10-N |
|---------------|----------|------------|------------|-------------|-------------|
| | Oxi | Oxi | Nal | Oxi | Nal |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 26,1 | 24,9 | 23,5 | 22,8 | 24,1 |
| 120 | 62,1 | 63 | 61 | 57,5 | 60,2 |
| 420 | 91,7 | 94,5 | 91,9 | 89,4 | 93,5 |
| 720 | 98,1 | 99,6 | 96,6 | 95,7 | 100,6 |

25 Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, p. ej., en 420 min. es 92,7%. La desviación máxima en 420 min. es 1%. Oxi y Nal representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

Ejemplo 4 - Perfil de liberación de comprimidos de oxycodona/naloxona del Ejemplo 2 a diferentes valores de pH:

30 La liberación de los compuestos activos de los comprimidos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas a pH 1,2 o durante 1 hora a 1,2 y posteriormente durante 11 horas a pH 6,5. Las velocidades de liberación se determinaron mediante el método de la cesta según USP usando HPLC.

Las siguientes velocidades de liberación se midieron durante 12 horas a pH 1,2:

| Tiempo (min.) | Oxi/Nal-Extr-1,2-O | Oxi/Nal-Extr-1,2-N |
|------------------|--------------------|--------------------|
| | Oxi | Nal |
| 0 | 0 | 0 |
| 15 | 24,1 | 24,0 |
| 120 | 62,9 | 63,5 |
| 420 | 92,9 | 93,9 |
| 720 | 96,9 | 98,1 |

Las siguientes velocidades de liberación se midieron durante 1 hora a pH 1,2 y 11 horas a pH 6,5:

| Tiempo (min.) | Oxi/Nal-Extr-6,5-O | Oxi/Nal-Extr-6,5-N |
|------------------|--------------------|--------------------|
| | Oxi | Nal |
| 0 | 0 | 0 |
| 60 | 48,1 | 49,2 |
| 120 | 65,0 | 64,7 |
| 240 | 83,3 | 81,8 |
| 420 | 94,1 | 92,3 |

- 5 Las velocidades de liberación se refieren a oxycodona y naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. Oxi y Nal representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

10 La comparación de los valores dados en las Tablas del Ejemplo 4 y la Tabla del Ejemplo 3 dejan claro que, independientemente del procedimiento de producción, los compuestos activos se liberan en cantidades iguales de las preparaciones. Por ejemplo, se libera 89,4% de oxycodona de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el Ejemplo 3) en 420 minutos, mientras que se libera 92,9% de los comprimidos extruidos (Oxi/Nal-Extr-1,2-O, Ejemplo 4) en 420 minutos. La liberación de oxycodona de comprimidos extruidos se desvía así en 1,1% del valor medio de liberación de oxycodona de comprimidos granulados por pulverización (91,9% en 420 minutos). Se libera 93,5% de naloxona de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el Ejemplo 3) en 420 minutos, mientras que se libera 93,9% de comprimidos extruidos (Oxi/Nal-Extr.-1,2-O, Ejemplo 4) en 420 minutos. La liberación de naloxona de comprimidos extruidos se desvía así en 1,3% del valor medio de la liberación de naloxona de comprimidos granulados por pulverización (92,7% en 420 minutos).

Por otra parte, se puede inferir a partir de una comparación de los valores de las Tablas del Ejemplo 4 y de las Figuras 3a y 3b que, independientemente del valor del pH al que se hayan medido las velocidades de liberación, la liberación de oxycodona y naloxona siguen iguales e invariables.

- 20 Ejemplo 5 – Ejemplo comparativo: comportamiento de liberación de comprimidos Valoron®:

La liberación de las sustancias activas de los comprimidos se verificó a lo largo de un período de tiempo de 7 horas. Se probaron comprimidos Valoron® con 50 mg de tilidina y 4 mg de naloxona (Ti/Nal-50/4) o 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona (Ti/Nal-100/8) o 150 mg de tilidina y 12 mg de naloxona (Ti/Nal-150/12) mediante el método de la cesta según USP durante 1 h a pH 1,2 y a continuación durante 6 h adicionales a pH 6,5 usando HPLC .

- 25 Se identifica de las Figuras 4A y 4B y los valores listados en la Tabla que en el caso de una matriz de difusión hinchable (y posiblemente erosionable) con cantidades importantes de HPMC, la liberación de diferentes cantidades de tilidina varía significativamente y no es invariable para diferentes cantidades de naloxona. Esto se aplica a su vez a la naloxona. Esto significa que para este pH la liberación de los compuestos activos no es independiente entre sí.

30

| Tiempo (min.) | Ti/Nal-50/4-T | Ti/Nal-50/4-N | TilNal-100/8-T | TilNal-100/8-N | TilNal-150/12-T | TilNal-150/12-N |
|------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | Til | Nal | Til | Nal | Til | Nal |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 60 | 37,2 | 27,6 | 33,9 | 27,3 | 29,9 | 23,3 |
| 120 | 47,6 | 31,7 | 46,5 | 33,4 | 41,5 | 28,5 |
| 180 | 54,7 | 37,4 | 55 | 41,2 | 48,2 | 35 |
| 240 | 59,7 | 44 | 68,2 | 59,5 | 54,5 | 40,1 |
| 300 | 65,2 | 50,6 | 82,6 | 72,9 | 60,5 | 47,5 |
| 360 | 70,3 | 58 | 85,7 | 82,7 | 67,2 | 56,4 |
| 420 | 74,2 | 60,8 | 93,1 | 90,9 | 84,9 | 78,9 |

Los valores de liberación se refieren a tilidina o naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona en, p. ej., 420 min. es 78,87%. La desviación máxima en 420 min. es 20,4%. Til y Nal representan tilidina y naloxona e indican el compuesto activo probado.

- 5 Ejemplo 6 – Comparación estructural de los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 con comprimidos Valoron® N mediante microscopía electrónica.

10 Para la microscopía electrónica se usaron comprimidos que comprendían 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona y se produjeron bien mediante granulación por pulverización según el Ejemplo 1 (Ox/Nal-10) o bien mediante extrusión según el Ejemplo 2 (Oxi/Nal-Extr). Adicionalmente, se usó un comprimido Valoron® N con 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona. Las Figuras 5A y 5B muestran diferentes ampliaciones de fotografías de microscopía electrónica de barrido de un comprimido Ox/Nal-10 con una formulación según la invención que se produjo mediante granulación por pulverización. Las Figuras 6A y 6B muestran diferentes ampliaciones de fotografías de microscopía electrónica de barrido de comprimidos Oxi/Nal-Extr con una formulación según la invención, que se produjo mediante extrusión. Las Figuras 7A y 7B muestran fotografías de microscopía electrónica de barrido del comprimido Valoron® N.

15 A partir de una comparación de las figuras, se puede observar claramente que los comprimidos con una formulación según la invención tienen una superficie que es sustancialmente más fina y más homogéneamente estructurada y que muestra menos grietas que el comprimido Valoron®, independientemente de si los comprimidos se han producido mediante granulación por pulverización o extrusión. Posiblemente, la diferencia estructural es la razón para los diferentes comportamientos de liberación de las diferentes preparaciones.

20 Ejemplo 7 – Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

Las siguientes cantidades de los componentes listados se usaron para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

| Preparación (denominación) | OxN20/1-Extr-A | OxN20/1-Extr-B | OxN20/1-Extr-C | OxN20/10-Extr-A |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| HCl de oxycodona | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg |
| HCl de naloxona | 1 mg | 1 mg | 1 mg | 10 mg |
| Lactose Flow Lac 100 | 58,25 mg | 58,25 mg | 58,25 mg | 49,25 mg |
| Kollidon® 30 | 6 mg | 6 mg | 6 mg | 6 mg |
| Etilcelulosa | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| Alcohol estearílico | 24 mg | 24 mg | 24 mg | 24 mg |
| Talco | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg |
| Estearato Mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg |

ES 2 608 006 T3

La extrusión se realizó como se describe anteriormente (Ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

| | | |
|------------------|----------------------------|-----------|
| OxN20/1-Extr-A: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 150 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,5 kg/h |
| OxN20/1-Extr-B: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 155 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,5 kg/h |
| OxN20/1-Extr-C: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 1.505 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,5 kg/h |
| OxN20/10-Extr-A: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 160 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,75 kg/h |

La producción de comprimidos se realizó con un dispositivo de formación de comprimidos común con los siguientes parámetros:

| | | |
|------------------|------------------------|--------|
| OxN20/1-Extr-A: | rpm: | 40 rpm |
| | Intensidad de presión: | 9 kN |
| OxN20/1-Extr-B: | rpm: | 42 rpm |
| | Intensidad de presión: | 8,9 kN |
| OxN20/1-Extr-C: | rpm: | 36 rpm |
| | Intensidad de presión: | 9 kN |
| OxN20/10-Extr-A: | rpm: | 36 rpm |
| | Intensidad de presión: | 7,5 kN |

5

La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de la cesta según USP a pH 1,3 usando HPLC. Se probaron los comprimidos OxN20/1-Extr-A, OxN20/1-Extr-B, OxN20/1-Extr-C y OxN20/10-Extr-A.

10

Se identifica a partir de los valores listados en la Tabla que en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en etilcelulosa, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de naloxona, independientemente de la cantidad de oxicodona, permanecen sustancialmente iguales. De forma correspondiente, las preparaciones proporcionan una liberación independiente e invariable de los compuestos activos.

| Tiempo (min.) | OxN20/1-Extr-A | | OxN20/1-Extr-B | | OxN20/1-Extr-C | | OxN20/10-Extr-A | |
|------------------|----------------|------|----------------|------|----------------|------|-----------------|------|
| | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 21,2 | 25,8 | 21,7 | 21,1 | 19,7 | 19,3 | 23,3 | 24,3 |
| 120 | 56,6 | 53,8 | 58,8 | 57,3 | 57,7 | 56,2 | 64,5 | 66,9 |
| 420 | 87,2 | 84,5 | 94,2 | 92,6 | 93,7 | 91,5 | 92,7 | 96,3 |
| 720 | 99,7 | 96,8 | 100,1 | 98 | 100,6 | 97,5 | 93,6 | 97,4 |

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona en, p. ej., 420 min. es 92,3%. La desviación máxima en 420 min. es 7,4%. Oxi y Nal representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto que se ha medido.

- 5 Así, una vez se ha desarrollado una preparación con el perfil de liberación deseado, se puede cambiar la cantidad de los compuestos activos sin cambiar significativamente los perfiles de liberación de los compuestos activos. Las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los compuestos activos todavía proporcionan una liberación sostenida, independiente e invariable de los compuestos activos.

- 10 Ejemplo 8 – Producción de comprimidos con oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión:

En el siguiente ejemplo, se establece que usando formulaciones según la presente invención, se pueden obtener preparaciones que comprenden oxycodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

Las siguientes cantidades de los componentes listados se usaron para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona según la invención.

| Preparación (denominación) | OxN20/1- Extr-D | OxN20/1- Extr-E | OxN20/10- Extr-B | OxN20/10- Extr-C | OxN20/10- Extr-D | OxN20/10- Extr-E |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| oxycodona HCl | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg | 20 mg |
| HCl de naloxona | 1 mg | 1 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| Lactose Flow Lac 100 | 56,25 mg | 56,25 mg | 54,25 mg | 65,25 mg | 60,25 mg | 55,25 |
| Kollidon® 30 | 7 mg | 6 mg | 6 mg | 7,25 mg | 7,25 mg | 7,25 mg |
| Etilcelulosa | 11 mg | 12 mg | 10 mg | 12 mg | 12 mg | 12 mg |
| Alcohol estearílico | 24 mg | 24 mg | 24 mg | 28,75 mg | 28,75 mg | 28,75 mg |
| Talco | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg | 1,25 mg |
| Estearato Mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg |

15

La extrusión se realizó como se describe anteriormente (Ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-D: temperatura: 55-63°C
rpm (tornillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OxN20/1-Extr-E: temperatura: 55-63°C
rpm (tornillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

OxN20/10-Extr-B: temperatura: 55-63°C
rpm (tornillo): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

OxN20/10-Extr-C: temperatura: 55-63°C
rpm (tornillo): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

ES 2 608 006 T3

| | | |
|------------------|----------------------------|----------|
| OxN20/10-Extr-D: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 150 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,5 kg/h |
| OxN20/10-Extr-E: | temperatura: | 55-63°C |
| | rpm (tornillo): | 150 rpm |
| | velocidad de alimentación: | 1,5 kg/h |

La producción de comprimidos se realizó con un dispositivo de formación de comprimidos común con los siguientes parámetros:

| | | |
|------------------|------------------------|---------|
| OxN20/1-Extr-D: | rpm: | 39 rpm |
| | Intensidad de presión: | 11 kN |
| OxN20/1-Extr-E: | rpm: | 39 rpm |
| | Intensidad de presión: | 10,5 kN |
| OxN20/10-Extr-B: | rpm: | 36 rpm |
| | Intensidad de presión: | 9,5 kN |
| OxN20/10-Extr-C: | rpm: | 36 rpm |
| | Intensidad de presión: | 7,8 kN |
| OxN20/10-Extr-D: | rpm: | 39 rpm |
| | Intensidad de presión: | 9 kN |
| OxN20/10-Extr-E: | rpm: | 39 rpm |
| | Intensidad de presión: | 7,5 kN |

- 5 La liberación de los compuestos activos se midió a lo largo de un período de tiempo de 12 horas, aplicando el método de la cesta según USP a pH 1,2 usando HPLC. Se probaron los comprimidos OxN20/1-Extr-D, OxN20/1-Extr-E, OxN20/10-Extr-B, OxN20/10-Extr-C, OxN20/10-Extr-D y OxN20/10-Extr-E.

| Tiempo (min) | OxN20/1-Extr-D | | OxN20/1-Extr-E | | OxN20/10-Extr-B | | OxN20/10-Extr-C | | OxN20/10-Extr-D | | OxN20/10-Extr-E | |
|-----------------|----------------|------|----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal | Oxi | Nal |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 16,6 | 16,2 | 17,4 | 17,2 | 26,1 | 26,8 | 21,8 | 21,9 | 18,5 | 18,2 | 18,4 | 18,2 |
| 120 | 47,6 | 46,9 | 49,6 | 49,7 | 71,1 | 73,0 | 61,2 | 61,8 | 52,8 | 52,8 | 53,3 | 53,3 |
| 420 | 82,7 | 84,5 | 84,6 | 85,7 | 94,3 | 96,6 | 93,2 | 94,7 | 86,3 | 86,3 | 87,2 | 88,2 |
| 720 | 95 | 97 | 95,2 | 95,8 | 94,9 | 97,9 | 96,4 | 97,9 | 94,8 | 94,8 | 95,7 | 96,5 |

- 10 Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. Oxi y Nal representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

- 15 El ejemplo muestra que se pueden producir preparaciones con perfiles de liberación particulares si se usan etilcelulosa y alcoholes grasos como los componentes de la matriz que influyen esencialmente en las características de liberación de las preparaciones. Una vez que se ha obtenido una preparación con características de liberación deseada, la cantidad de los compuestos activos se puede cambiar. Las preparaciones todavía proporcionarán un comportamiento de liberación sostenido, independiente e invariable (véase el ejemplo 7).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica oral que comprende hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona, en donde la formulación proporciona una liberación sostenida de hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona, en donde la formulación comprende hidrocloreuro de oxicodona en una relación en peso de 2:1 con el hidrocloreuro de naloxona, en donde la formulación comprende hidrocloreuro de oxicodona en un intervalo de cantidad de 10 a 150 mg y en donde la formulación comprende hidrocloreuro de naloxona en un intervalo de cantidad de 1 a 50 mg.
2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde formulación corresponde a un comprimido, píldora, cápsula, gránulo o polvo.

Figura 1

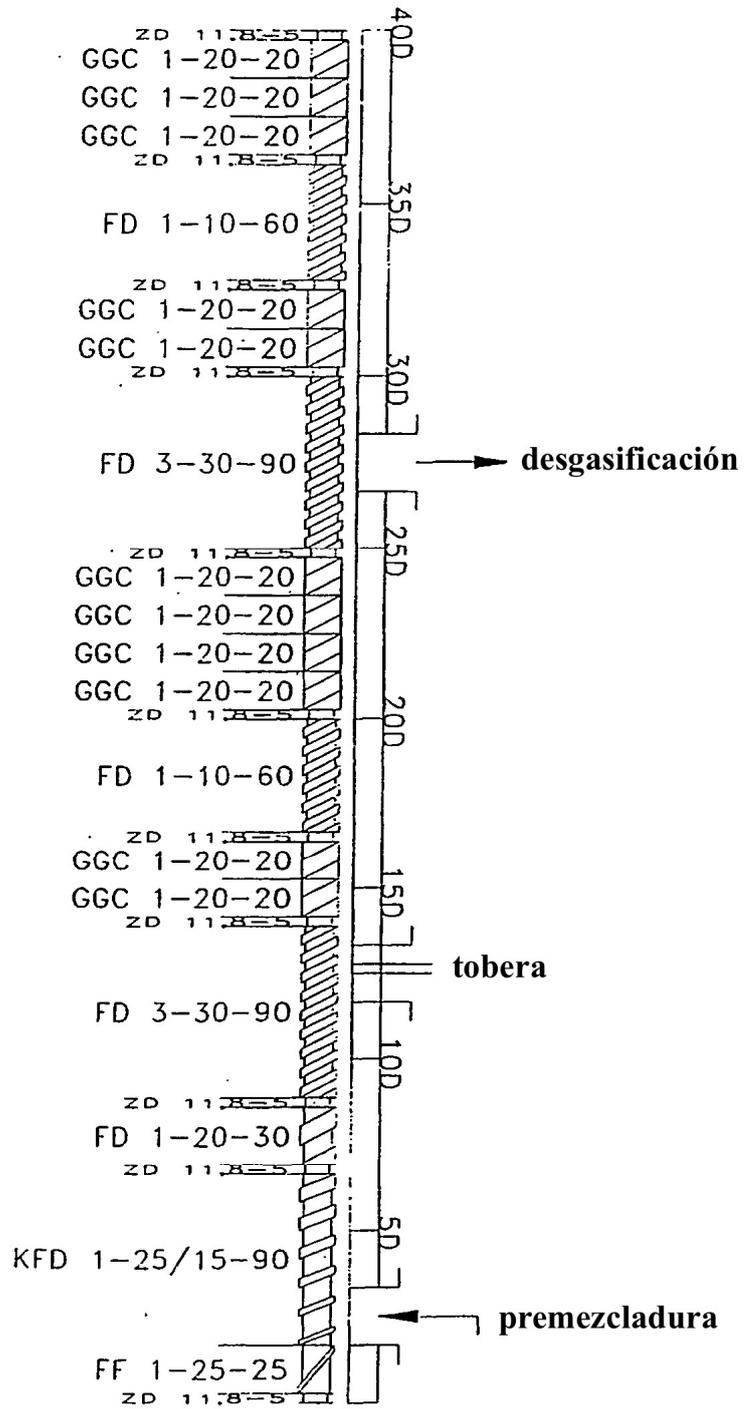


Figura 2

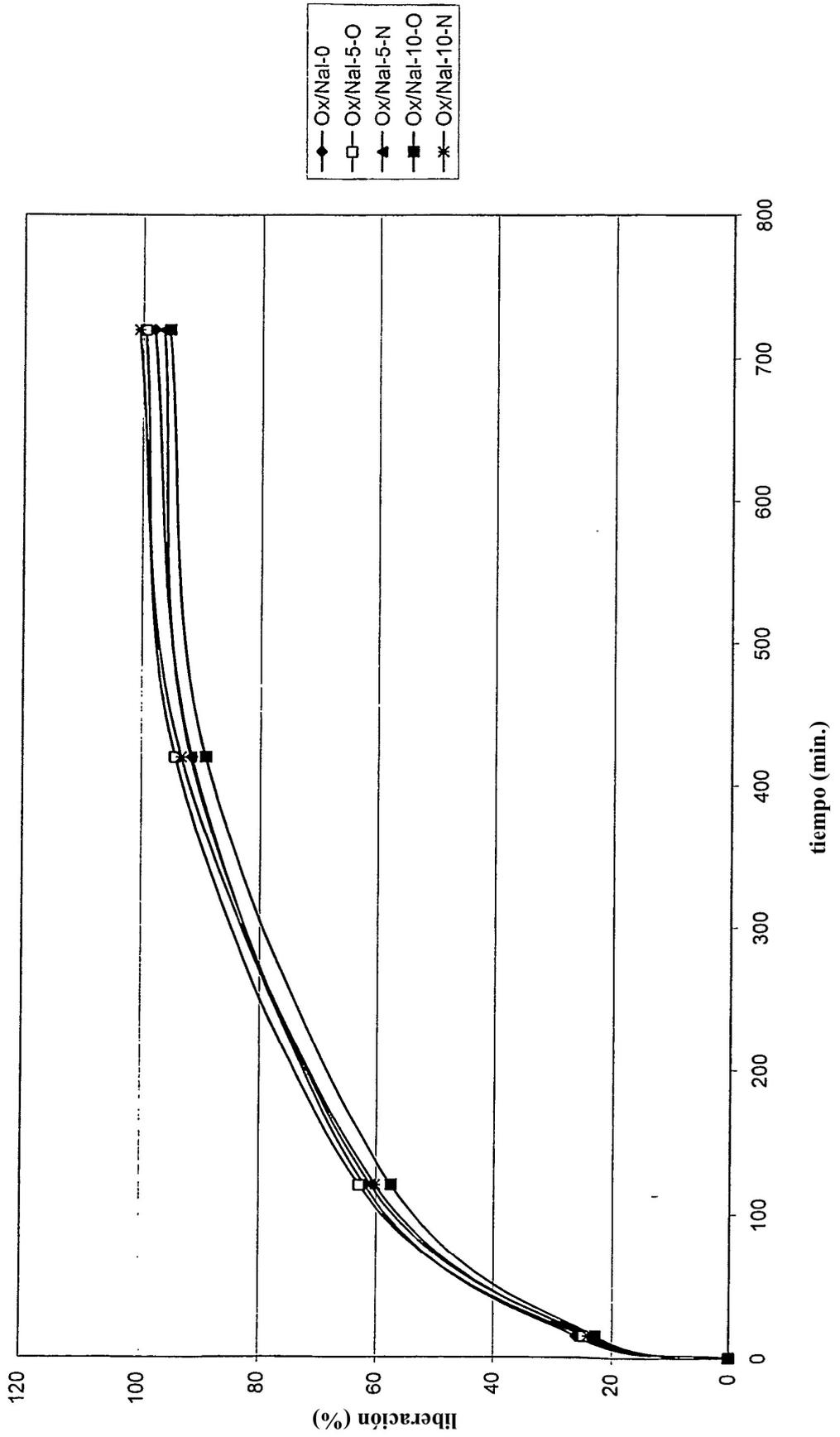


Figura 3A

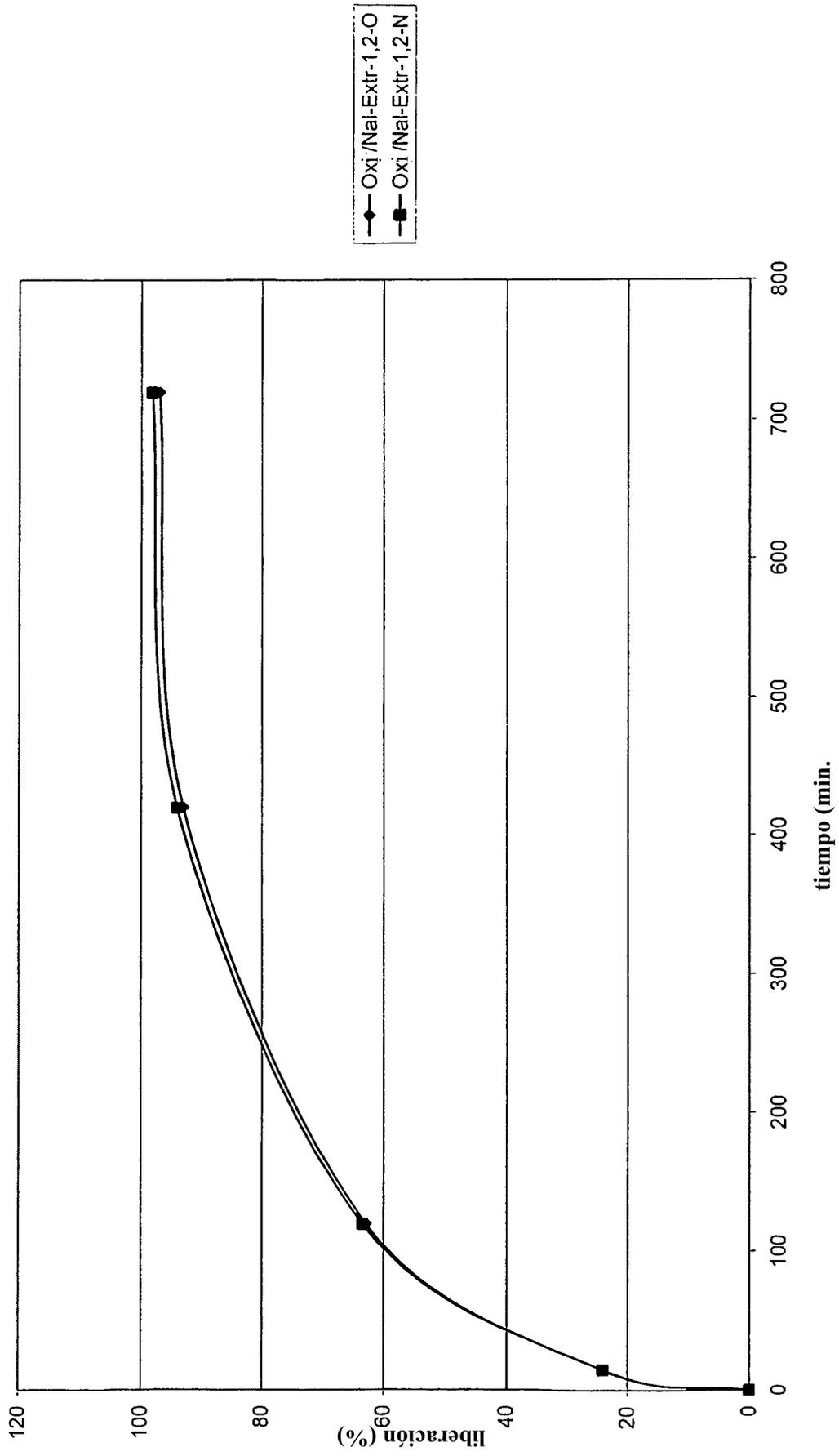


Figura 3B

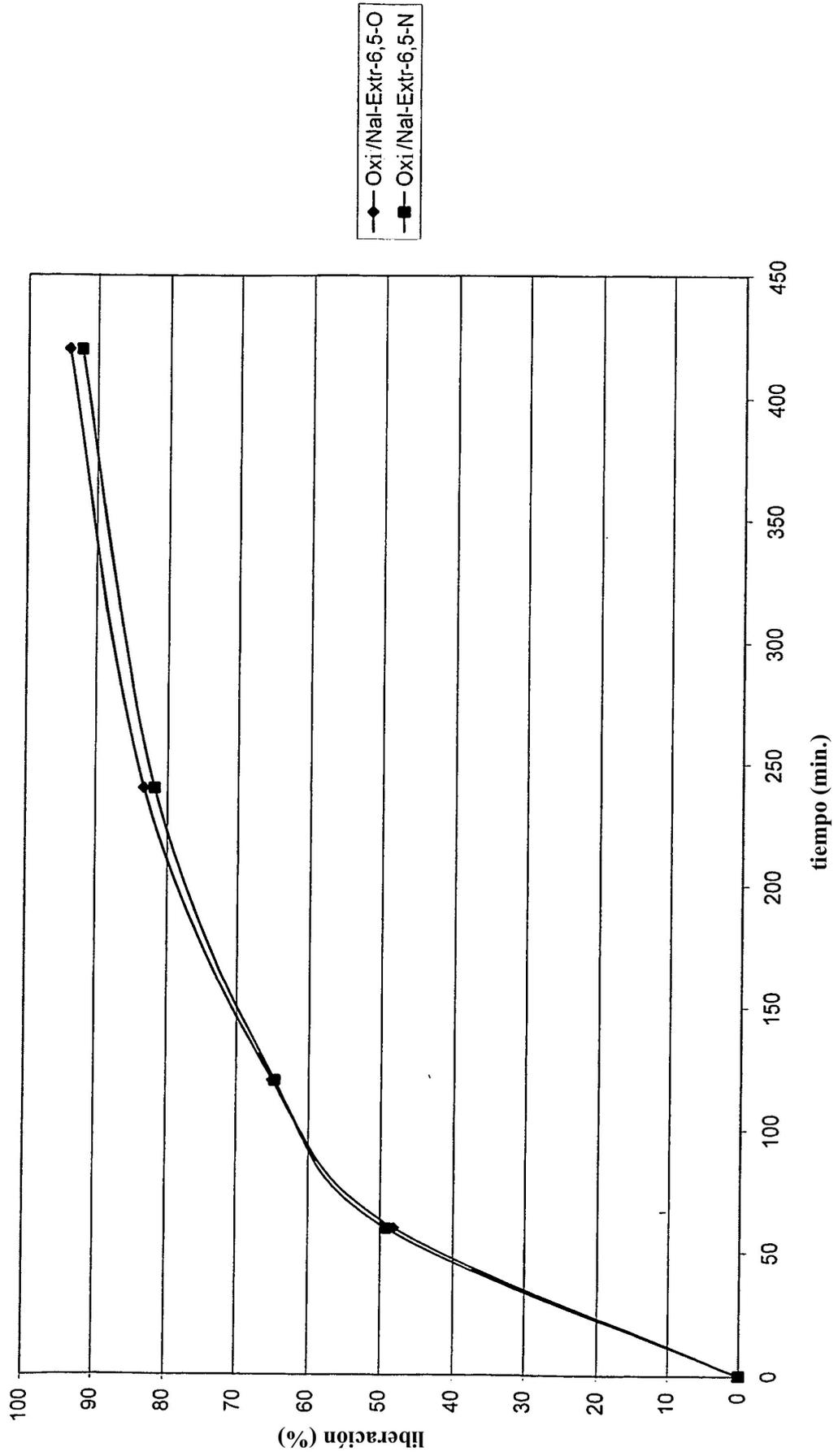


Figura 4A

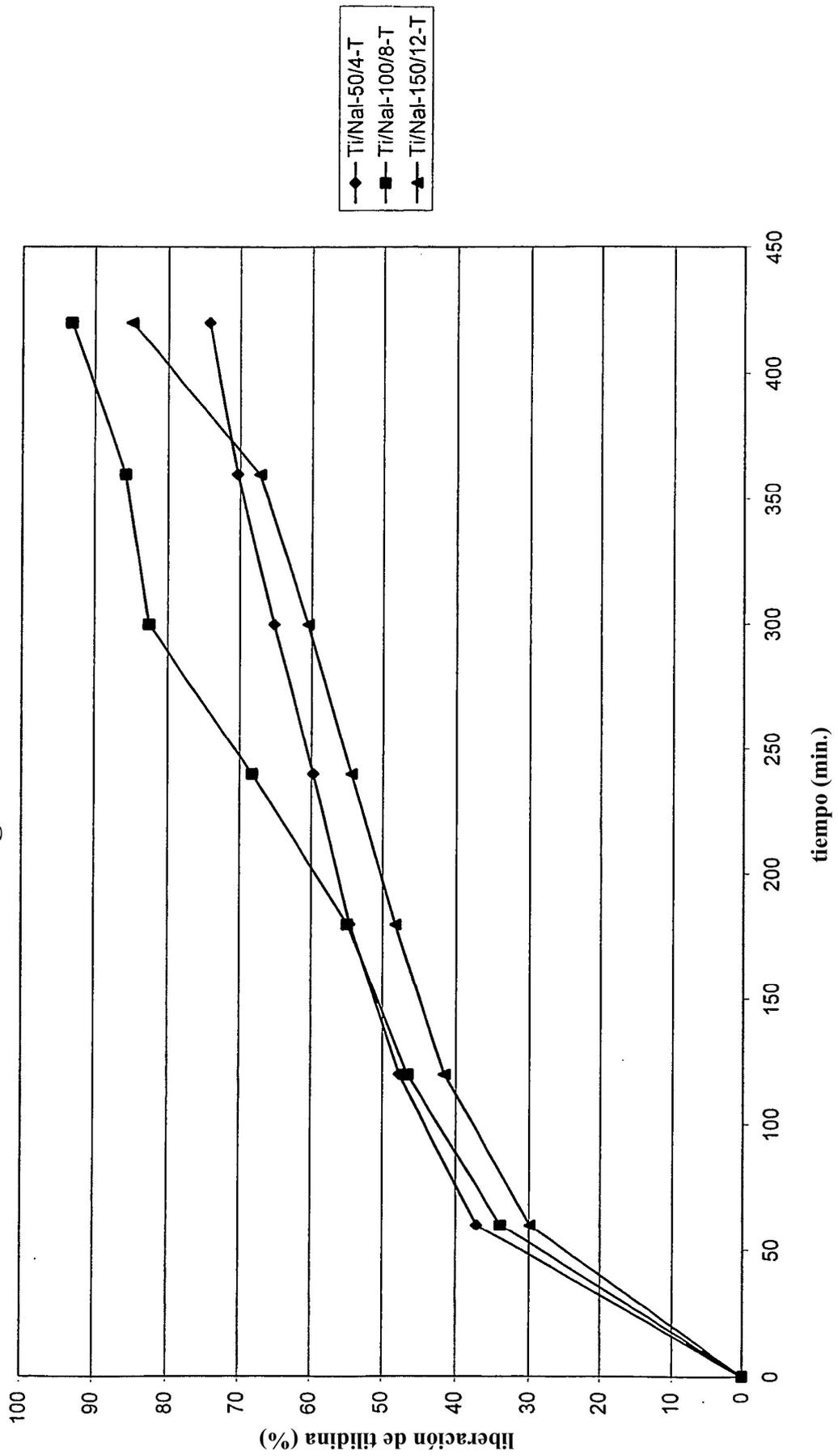


Figura 4 B

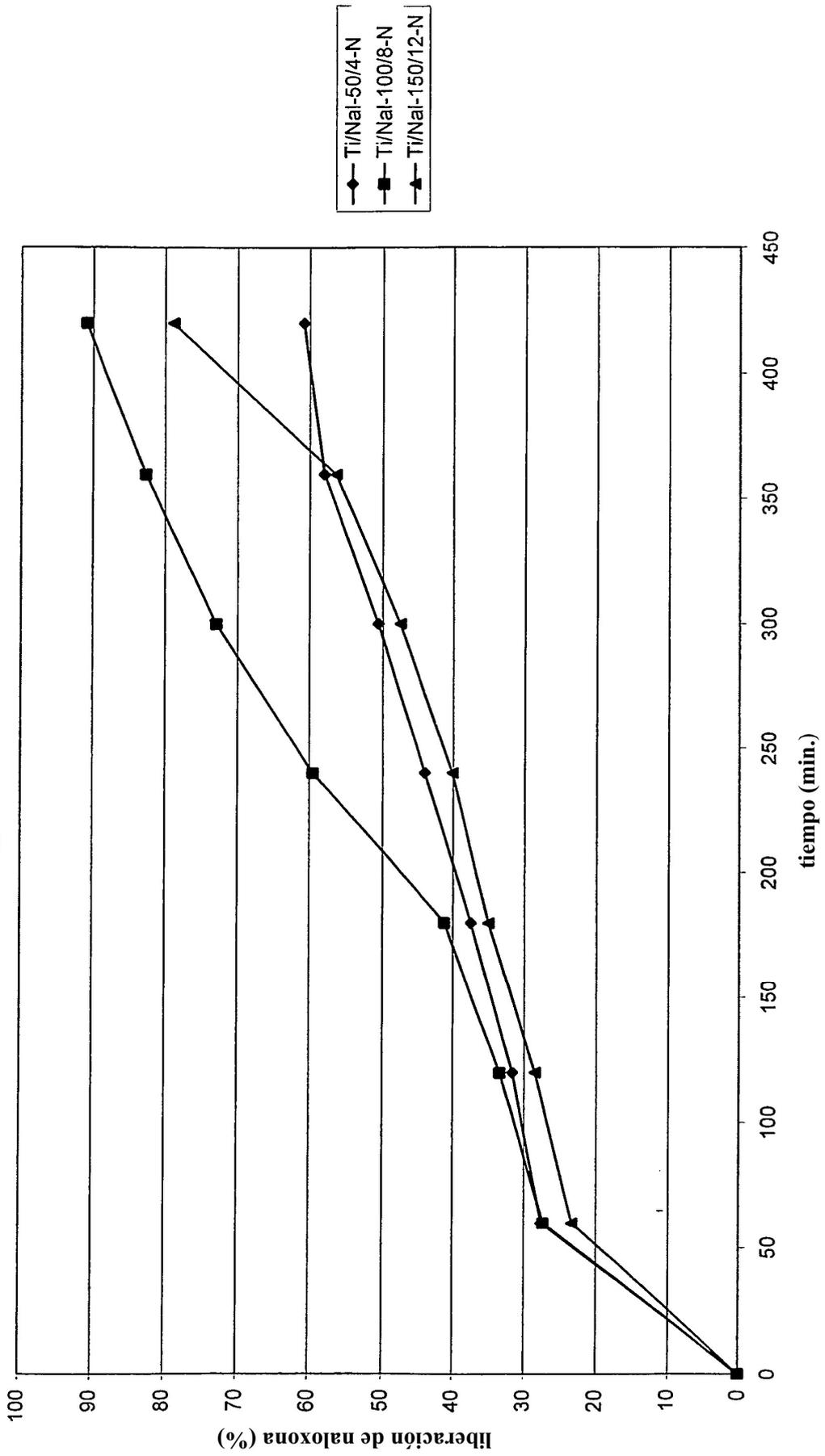


Figura 5A: Superficie del comprimido Ox/Nal-10 con 25 aumentos. El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.



Figura 5B: Superficie del comprimido Ox/Nal-10 con 200 aumentos. El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .



Figura 6A: Superficie del comprimido Oxi/Nal-Extr con 40 aumentos. El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 700 μm .

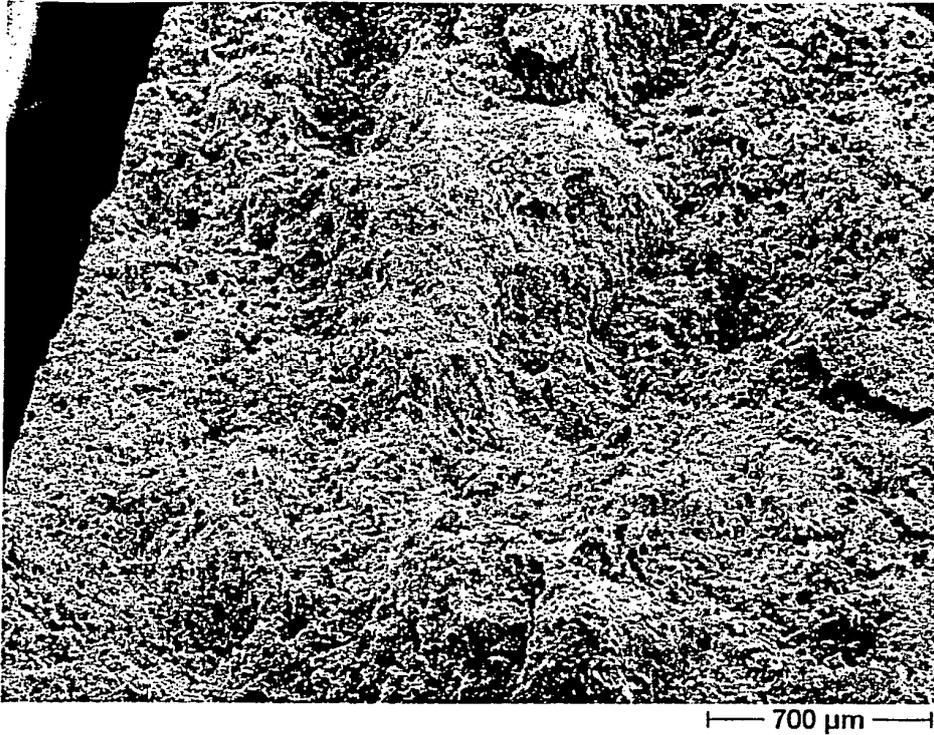


Figura 6B: Superficie del comprimido Oxi/Nal-Extr con 100 aumentos. El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 300 μm .

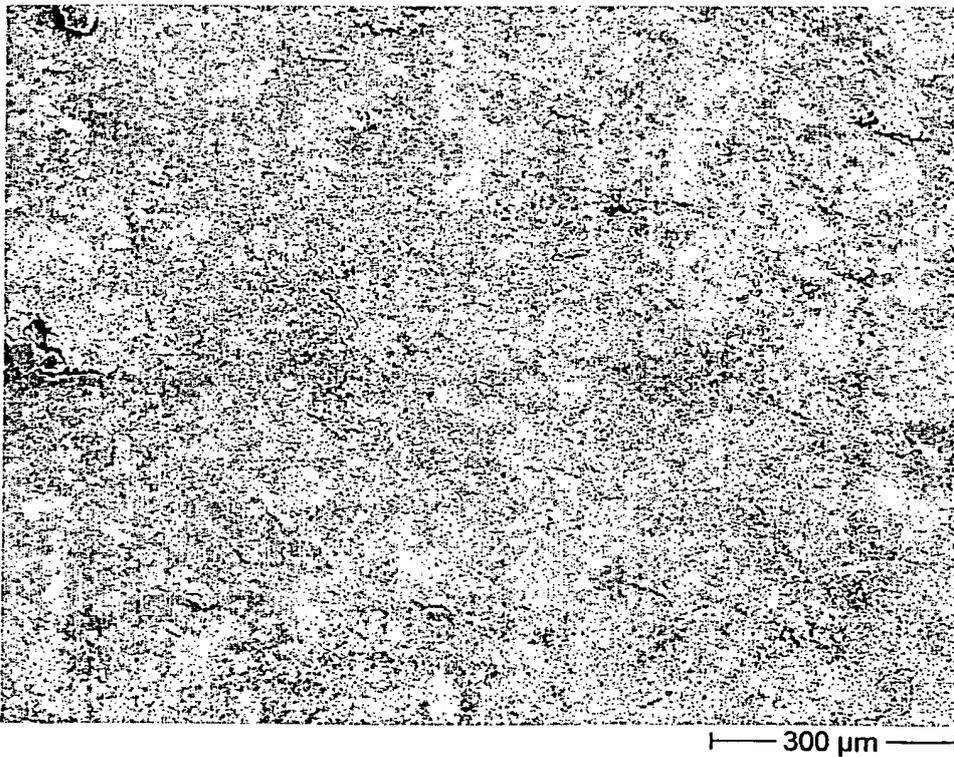


Figura 7A: Superficie del comprimido Valoron® N con 25 aumentos. El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

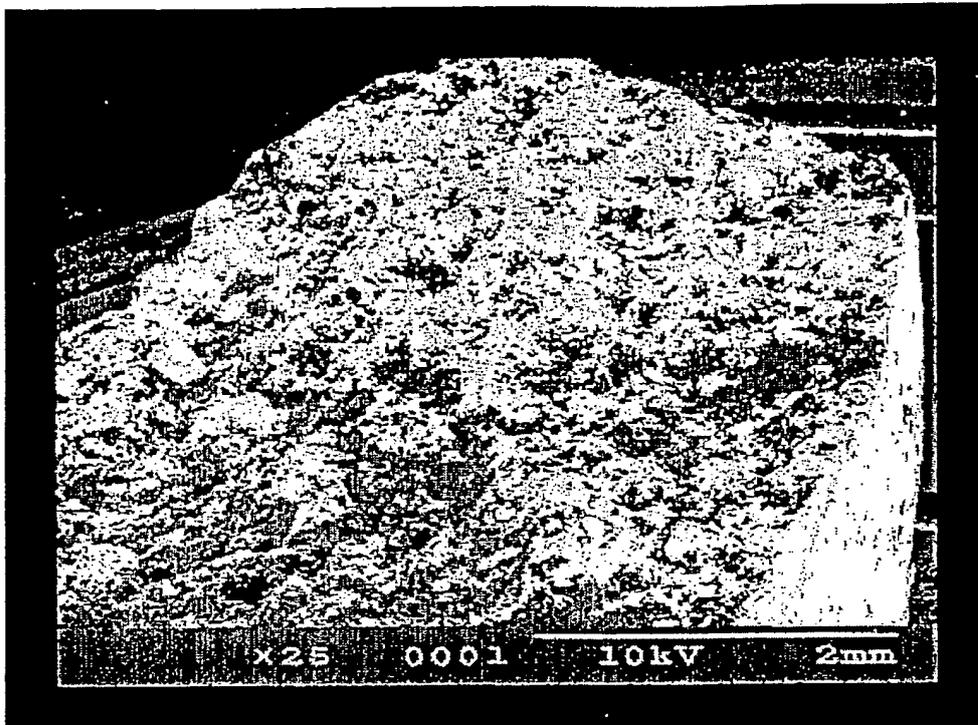


Figura 7B: Superficie del comprimido Valoron® N con 100 aumentos. La ampliación muestra un cristal de tildina (abajo a la izquierda), El voltaje era 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 500 µm.

