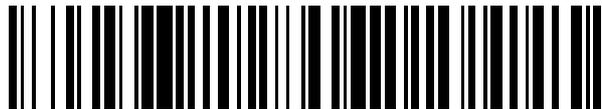


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 469**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2007 PCT/EP2007/051967**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07099152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2007 E 07712415 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 1996166**

54 Título: **Comprimidos resistentes al aplastamiento destinados a evitar el mal uso accidental y la desviación de uso ilícita**

30 Prioridad:

01.03.2006 FR 0601842

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

20.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAILLY-DUFESTEL, VINCENT;
HERRY, CATHERINE;
BACON, JONATHAN y
OURY, PASCAL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 609 469 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

Comprimidos resistentes al aplastamiento destinados a evitar el mal uso accidental y la desviación de uso ilícita.

5 La presente invención se refiere a comprimidos matriciales insolubles que presentan una resistencia al aplastamiento muy elevada.

Estos comprimidos matriciales irrompibles bajo condiciones usuales, no friables e insolubles en un medio acuoso, son de interés particular como recipientes para agentes psicotrópicos ya que pueden reducir e incluso prevenir las
10 utilizaciones desviadas de estos productos mediante trituración, disolución e inyección, o mediante trituración e inhalación.

La presente invención se refiere además al procedimiento para obtener dichos comprimidos y a su utilización para administración oral de liberación prolongada de los principios activos y en particular de principios activos
15 psicotrópicos.

Con respecto a comprimidos que contienen agentes opiáceos de liberación prolongada, en particular oxycodona, el fenómeno de un mal uso accidental puede presentar varios aspectos. Primero, puede surgir de ignorar las condiciones de administración. Puede suceder que el comprimido, destinado a ser tragado, accidentalmente se mastique por el paciente. Las consecuencias de destrucción total o parcial del comprimido cuya estructura está destinada a retardar la liberación del principio activo, pueden ser peligrosas y aún fatales para el paciente (exceso de dosificación que lleva a una sobredosis). Esta es la razón por la cual la hojilla suministrada con el fármaco OxyContin® LP específicamente establece que «los comprimidos deben tragarse enteros sin masticarse».

25 También, el mal uso accidental de fármacos que contienen oxycodona de liberación prolongada también se ha observado cuando pacientes simultáneamente, o dentro de un intervalo de tiempo corto, ingieren el fármaco con una dosis fuerte de alcohol.

Efectivamente se ha observado con una forma de liberación prolongada de hidromorfona que la presencia de alcohol en el estómago deteriora la capa de excipientes designados para la liberación prolongada del principio activo, llevando a la liberación dentro del cuerpo de una cantidad mayor de principio activo («descarga de dosis»), una vez más la causa de una sobredosis peligrosa.

La hojilla suministrada con OxyContin® LP, por ejemplo, indica en la lista de contraindicaciones que el consumo de alcohol se debe evitar con este fármaco. De manera similar, en los Estados Unidos, la FDA (*Food and Drugs Administration*) advierte seriamente a los pacientes tratados con OxyContin® no consumir bebidas alcohólicas durante el periodo de tratamiento (ver en particular: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/oxycontin/oxycontin-qa.htm>).

40 Por lo tanto existe una real necesidad de prevenir este tipo de malos usos accidentales para incrementar la seguridad del paciente, mientras se mantiene una ruta simple y cómoda de administración (ruta oral).

Desde la aparición en el mercado farmacéutico francés en 1990 de tratamientos sustitutos para fármacos opiáceos, en forma de comprimidos sublinguales (Temgésic®) inicialmente acondicionados en forma inyectable, se ha observado un incremento en el fenómeno de la desviación de uso de ciertos agentes psicotrópicos por la población toxicómana.

Se hace referencia a mal uso voluntario o a la desviación de uso (o incluso, según el término anglosajón de “*drug-abuse*” (“consumo de drogas”)) para calificar el uso desviado con fines toxicómanos de determinados fármacos, en particular el uso de ciertos agentes psicotrópicos o narcóticos, tales como, opioides o sus derivados utilizados en terapia para tratar el dolor severo o para tratar la adicción a fármacos opiáceos.

La desviación de uso por la ruta parenteral/nasal de principios activos con efecto retardado normalmente destinados a la ruta oral, permite a los toxicómanos la oportunidad de lograr efectos inmediatos psicotrópicos acumulados de la dosis de principio activo total presente en la formulación inicial.

Así, en el caso particular de la buprenorfina, un analgésico opioide poderoso inicialmente comercializado como una preparación bajo el nombre de Temgésic® para el tratamiento de sustitución destinado a los toxicómanos, se estima que 25% a 30% de los tratamientos vendidos son desviados para un uso por la ruta parenteral o nasal. Lo mismo ocurre con la preparación denominada Subutex® (comprimidos sublinguales con dosificación de buprenorfina alta manufacturada por Schering-Plough) oficialmente usada como tratamiento de sustitución en decenas de toxicómanos de los opiáceos, para la que se estima que el 34% de consumidores desvía su uso administrándola por vía inyectable y aproximadamente 30% por ruta nasal.

65 Todavía el fenómeno de mal uso voluntario también se observa para preparaciones destinadas a tratar el dolor severo, tal como sulfato de morfina (Skenan®) y oxycodona, por ejemplo (Moscontin®, OxyContin® LP) o dolor

moderado (Neocodion®). Estas formas de liberación prolongada contienen cantidades grandes de opioides destinadas para limitar el dolor durante largos periodos de tiempo, y la desviación de uso provoca la liberación masiva de una cantidad elevada de derivados de la morfina.

- 5 La desviación de uso también afecta otras clases de fármacos terapéuticos, en particular benzodiazepinas (Rohypnol®), y en un menor grado ciertos tratamientos neurológicos (fármaco anti-Parkinson Artane®).

Así, estos tratamientos terapéuticos o de sustitución, en algunos casos accesibles por mera prescripción, y cuya dosificación puede alcanzar hasta diez comprimidos al día, están sujetos a dos modos principales de desviación de uso: administración parenteral (inyección) y administración nasal (inhalación).

Con respecto a la desviación de uso por inyección, el comprimido o cápsula que contiene los principios activos de interés se reduce a un polvo fino usando cualesquier medios posibles disponibles para el toxicómano, en particular un mortero o encendedor, simplemente incluso al masticar o morder el comprimido. El polvo triturado obtenido, que necesariamente contiene los excipientes presentes inicialmente en la forma farmacéutica, entonces se puede disolver en un pequeño volumen de líquido (unos cuantos mililitros) a veces calentado previamente y/o al cual se añade un ácido para ciertos principios activos presentes en forma de base (polvo pardo, morfina base). El líquido obtenido entonces se puede filtrar sin mayor cuidado para limitar la entrada de partículas grandes en el torrente sanguíneo, usando un filtro de cigarro por ejemplo, antes de que se inyecte vía una ruta intravenosa.

En este caso, el principio activo entonces resulta disponible inmediatamente en el torrente sanguíneo, ya que ningún excipiente puede retardar su liberación, dando origen a un efecto psicotrópico inmediato buscado por el toxicómano.

La desviación de uso por inhalación también consiste en la trituración de la forma farmacéutica hasta que un polvo suficientemente fino se obtenga para hacer el principio activo accesible a los microvasos de la membrana de la mucosa intranasal. Nuevamente, la acción de los excipientes de liberación prolongada, destinados a la administración oral, es ineficaz completamente y el efecto psicotrópico inmediato esperado puede producirse.

La desviación de uso también se acompaña de numerosos riesgos de la salud relacionados directamente con la inyección o inhalación de los excipientes y de residuos triturados no purificados, poco o mal filtrados y no estériles. Estudios recientes informan de que algunos comprimidos de uso desviado son a veces disueltos directamente en la jeringa, entonces es inyectada sin alguna filtración previa, esta práctica es directamente responsable de numerosas muertes a través del embolismo pulmonar. Adicionalmente, la adición de ácidos en forma líquida no estéril (jugo de limón) a los residuos triturados es aparentemente también responsable de la transmisión de patologías bacterianas o de micosis (candidiasis).

Estas prácticas por lo tanto vienen a incrementar los riesgos ya altos de transmisiones virales y bacterianas y complicaciones de tipo dermatológico (abscesos, necrosis) relacionados a la propia inyección parenteral. También, con respecto a la inyección de comprimidos Subutex®, la presencia de almidón de maíz en la formulación de comprimido es responsable del inicio de edema debido a que este excipiente el cual, una vez inyectado, se acumula en la linfa y sistemas de venas llevando al hinchamiento de los miembros inferiores.

Para limitar estos problemas, un método consiste de la asociación del principio activo en una misma forma farmacéutica con un agente que puede limitar el efecto psicotrópico cuando la formulación se toma por medio de la ruta parenteral.

Este es el caso, por ejemplo, con formulaciones que combinan metadona y naloxona, inicialmente descritas en las patentes US nº 3.966.940 y US nº 3.773.955.

50 Este concepto antidesviación de uso se reproduce en el caso particular de buprenorfina. Así, la patente EP 0 185 472, describe una formulación oral de buprenorfina que contiene asimismo una dosis efectiva de naloxona, que actúa como antagonista competitivo en los receptores de morfona. Ya que la naloxona tiene únicamente biodisponibilidad muy ligera vía una ruta oral, obstruye muy poco la acción analgésica de buprenorfina cuando el producto medicinal se administra convencionalmente *per os*. Por otra parte, cuando se somete a desviación de uso por ruta parenteral, la naloxona resulta completamente disponible e inhibe la acción analgésica de buprenorfina. Con este tipo de asociación química, sin embargo, la forma farmacéutica oral permanece triturable y soluble en un medio acuoso.

60 Una formulación sublingual que combina naltrexona con buprenorfina también se ha descrito en la patente EP 0 319 243. Con dicha asociación, es posible en particular incrementar el efecto antagonista de naltrexona con respecto a los opioides, mientras se proporciona a los consumidores una sensación no eufórica y analgésica aún si es desviado el uso de la composición por la ruta parenteral. Este tipo de formulación, por lo tanto, resulta poco atractiva para el toxicómano y contribuye a frenar el fenómeno del mal uso voluntario. Sin embargo, este método necesariamente tiene que recurrir a la coadministración de dos principios activos, llevando a costes de producción y precios de venta incrementados del producto medicinal.

Todavía en un enfoque que combina la asociación del opioide con un agente antagonista, la solicitud de patente US nº 2003/0143269 describe una forma farmacéutica en la que el opioide y el antagonista se interdispersan de modo que el antagonista es "secuestrado" en un compartimiento previniendo que se libere cuando el producto medicinal se toma normalmente por la ruta oral. Por otra parte, en caso de intento de desviación de uso por molido, el deterioro de la estructura lleva al mezclado de los dos agentes activos y a la inhibición del efecto psicotrópico buscado.

En este enfoque, la forma farmacéutica presenta una función predominante frente a la desviación de uso, sin embargo nuevamente la asociación química de dos componentes es necesaria, llevando a un procedimiento de elaboración complejo y costes de producción altos.

También, la solicitud de patente US 2003/0068392 describe una forma farmacéutica en la que el agente opiáceo se asocia no solamente con un antagonista, sino también con un agente irritante secuestrado en un compartimiento cerrado. La alteración con una forma farmacéutica inevitablemente lleva a la liberación del irritante. Esta forma por lo tanto requiere la asociación de tres agentes activos, y la creación de áreas compartimentadas, que hace de su elaboración compleja y más costosa que una simple forma farmacéutica tal como un comprimido.

Otras compañías han desarrollado sistemas farmacéuticos en los que el opioide o sustancia que puede estar sujeta a desviación de uso no se asocia con un antagonista. Por ejemplo, la solicitud de patente US 2005/0281748 muestra la elaboración de una forma farmacéutica de dosificación oral en la que el agente opiáceo de interés se modifica para incrementar su lipofilicidad, al formar una sal entre el agente activo y uno o más ácidos grasos.

Esta forma farmacéutica permite la liberación prolongada del principio activo cuando se toma a través de una ruta oral, ya que las enzimas del tracto gastrointestinal gradualmente degradan los grupos de ácidos grasos, liberando el principio activo a medida que se degradan.

Por otra parte, cualquier alteración física de la forma farmacéutica libera micropartículas de principio activo recubiertas con una capa insoluble, previniendo la liberación inmediata del principio activo en un medio acuoso. Dicha formulación requiere la conversión química del principio activo.

La solicitud de patente US nº 2003/0118641 describe una forma de dosificación oral de opioide con liberación prolongada, en la que el principio opiáceo activo se asocia con una matriz polimérica hidrófila y una resina catiónica. Ya que la resina porta cargas opuestas al principio activo, se une a este ingrediente dentro de la matriz polimérica, previniendo su extracción.

Dicho soporte farmacéutico hace que el compuesto activo resulte inseparable de los excipientes responsables de su liberación prolongada en el cuerpo, incluso con los principales solventes comercialmente disponibles (agua caliente, alcohol, vinagre, agua oxigenada, etc...).

Algunas compañías han desarrollado sistemas farmacéuticos a base de geles. Por ejemplo Pain Therapeutics Inc. y Durect usan un gel biodegradable que se puede administrar vía ruta oral o parenteral, que consiste en un agente con alta viscosidad: isobutirato acetato de sacarosa (SAIB). Este gel permite la liberación prolongada de un agente opiáceo, oxicodona. Este tipo de gel, objeto de las patentes US nº 5.747.058 y US nº 6.413.536 mantiene su capacidad para liberar el principio activo de manera controlable durante periodos de 12 a 24 horas, aún si las cápsulas que contienen el mismo se deterioran o trituran. El interés principal de estas formas farmacéuticas reside en el hecho de que la oxicodona no se puede extraer de su portador de gel, y no se puede inyectar vía ruta parenteral debido a la muy alta viscosidad de estas formulaciones (producto Remoxy® usando tecnologías ORADUR® y SABER® que actualmente experimentan pruebas clínicas fase III).

Dichos geles también tienen la capacidad de resistir la extracción de oxicodona en presencia de un alcohol o ácido, permaneciendo el principio activo atrapado en la red formada por el agente de gelificación.

Estas formas farmacéuticas que contienen gel son formulaciones complejas, que requieren primeramente el uso de líquidos de alta viscosidad de nivel industrial, dando origen al manejo restringido, y en segundo lugar ocasiona restricciones mayores con respecto al envasado (uso de botellas de frascos), que no es el caso con comprimidos.

También se conocen medios con los cuales se fabrican comprimidos matriciales de dureza muy alta. La patente EP 0 974 355 describe comprimidos obtenidos al granular una vitamina hidrosoluble mezclada con al menos un aditivo de tipo sacárido, en presencia de un aglutinante polimérico convencional tal como HPMC por ejemplo. Dichos comprimidos, propuestos para liberación rápida de la vitamina hidrosoluble en el cuerpo, tienen resistencia de dureza alta, en el orden de 20 a 30 kp/cm² (kilopondios/cm²), que es equivalente a valores de dureza de aproximadamente 1,96 a 2,94 MPa. Aunque relativamente duros y constituidos por más de 90% de vitamina hidrosoluble y de excipientes que también son hidrosolubles (HPMC, sacáridos), estos comprimidos se desintegran rápidamente en el cuerpo (tiempo de desintegración en el intervalo de 10 a 15 minutos). Dichos comprimidos son inadecuados completamente en primer lugar para liberación prolongada del principio activo, y en segundo lugar se disuelven fácilmente en un medio acuoso, haciéndolos inadecuados para usarse como forma farmacéutica para

sustancias sujetas a desviación de uso.

La patente EP 0 933 079 describe unos comprimidos matriciales que tienen una resistencia al aplastamiento que varían de aproximadamente 1 MPa (1 N/mm²) a 10 MPa. Dichos comprimidos se obtienen de un polvo de almidón tratado que se puede comprimir directamente. Sin embargo, estos comprimidos se pretenden usar para liberar rápidamente los principios activos, ya que tienen un tiempo de desintegración relativamente corto en un medio acuoso, del orden de aproximadamente 6 a 7 minutos. Debido a su rápida desintegración en un medio acuoso estos comprimidos todavía no se pueden usar para transportar principios activos sujetos al mal uso voluntario y que deben ser liberados durante largos periodos de tiempo.

La patente EP 0 997 143 describe la producción de comprimidos matriciales biconvexos de dureza muy alta (hasta 1.1 MPa, es decir aproximadamente 11 kp/cm²) y con una friabilidad inferior a 1%, obtenida después de comprimir una matriz que consiste principalmente en un carbohidrato compresible y desintegrable (generalmente manitol) y un aglutinante. Dichos comprimidos masticables, aún si tienen una dureza muy alta en el estado sólido, se disuelven en un medio acuoso y después de un periodo muy corto de tiempo en la boca, y por lo tanto se libera rápidamente el principio activo en el cuerpo.

La elaboración de comprimidos matriciales destinados a la liberación retardada de una sustancia activa en el cuerpo, y también teniendo alta dureza, se muestra en la patente US nº 6.592.901. En este documento, los comprimidos se obtienen con buenas características de capacidad de compresión y conteniendo un grado particular de etilcelulosa (etil éter no iónico de celulosa y pH independientemente comercializado bajo el nombre comercial Aqualon®), que es altamente sustituida y de baja viscosidad. La resistencia al aplastamiento de los comprimidos así obtenidos se encuentra en el orden de 10 a 20 kp (kilopondios) que, a escala disminuida al tamaño de los comprimidos, es equivalente a aproximadamente 1,4-2,8 MPa. También, este grado especial de etilcelulosa es insoluble en agua, limitando la difusión de líquidos y por tanto la liberación del principio activo en el cuerpo. La liberación del principio activo se logra lentamente ya que los comprimidos obtenidos de este modelo muestran un perfil de liberación en el que menos del 80% del principio activo se libera después de 24 horas.

Los comprimidos matriciales que tienen resistencia al aplastamiento muy fuerte también se describen en el trabajo de Pontier et al. (Pontier et al. Journal of European Ceramic Society, 22 (2002)). En particular, los autores muestran que es posible obtener comprimidos matriciales muy duros usando excipientes minerales de la familia del fosfato de calcio, tales como fosfato tricálcico o hidroxiapatita, por medio de compresión directa. Así, a partir de un polvo de fosfato tricálcico, previamente granulado comprimido a continuación bajo fuerzas de compresión en el orden de 300 MPa, es posible obtener comprimidos cuya resistencia al aplastamiento (*tensile strength*) pueden alcanzar 6,5 MPa. Sin embargo, este artículo no proporciona ninguna información sobre la capacidad de dichos comprimidos de liberar uno o más principios activos durante un periodo de tiempo prolongado, ni de la capacidad de dichas estructuras farmacéuticas de permanecer intactas en un medio acuoso.

El trabajo de tesis de C. Pontier ("Les phosphates de calcium apatitiques en compression. De la chimie aux qualités d'usage "These de l'Université de Paris XI, presentada el 25 de septiembre de 2001) muestra que es posible, después de la compresión, obtener comprimidos matriciales que contienen fosfatos de calcio (hidroxiapatita y fosfato tricálcico en particular), que tienen resistencia al aplastamiento muy alta posiblemente alcanzando 7 MPa.

Dichos comprimidos también tienen la capacidad de liberación de teofilina en un medio acuoso durante un largo periodo de tiempo (60% de principio activo liberado en 8 horas) mediante difusión gradual a través de los poros de la matriz. Sin embargo, este artículo no permite extraer ninguna conclusión sobre las capacidades de dichos comprimidos para permanecer intactos en un medio acuoso, y por tanto a resistir una desviación de uso por molido en un medio líquido.

La solicitud de patente US nº 2005/0031546 se refiere a una forma farmacéutica que evita la desviación de uso toxicómana y que comprende uno o más principios activos responsables de desarrollar una toxicomanía, y al menos un polímero sintético o natural que presenta necesariamente una resistencia a la tensión de por lo menos 500 N. El único polímero específicamente descrito es polióxido de etileno que tiene un peso molecular de 7.000.000 asociado opcionalmente con una goma xantana. Estos comprimidos se pueden preparar usando un método que comprende una etapa de compresión precedida por una etapa de exposición de calentamiento, concomitante con una etapa de exposición al calor o seguida por una etapa de exposición al calor. Por lo tanto la etapa de exposición al calor es necesaria para obtener la dureza deseada. Esta etapa, aún si es de una duración corta, en primer lugar no es aplicable a principios activos sensibles al calor y en segundo lugar requiere el uso de equipo especial y consumo de extraenergía que contribuye al incremento del coste del procedimiento.

Por lo tanto existe una necesidad real del desarrollo de una forma farmacéutica que permita una administración segura de principios activos que tienen un efecto psicotrópico y que se liberan durante un periodo de tiempo prolongado, es decir, que presenta una estructura farmacéutica que hace que su triturado y su disolución resulten altamente difícil o aún imposible, y que previene adicionalmente la extracción y separación del principio activo de los agentes responsables de su liberación prolongada. Además, debe ser posible la producción de esta forma farmacéutica usando un método de fabricación extremadamente simple, que sea rápido y de bajo coste.

El solicitante ha descubierto inesperadamente una formulación farmacéutica, nueva, sólida, oral preparada simplemente en forma de comprimidos matriciales de liberación prolongada, que son insolubles y ultraduros. Con dichos comprimidos, es posible prevenir el fenómeno de malos usos accidentales y reducir y aún eliminar el fenómeno de desviación de uso o de mal uso de fármacos.

La invención así tiene por objeto unos comprimidos matriciales insolubles en agua, que pueden liberar uno o más principios activos en el organismo durante periodos prolongados de tiempo, preferentemente durante periodos de más de 12 horas y más preferentemente más de 20 horas, conteniendo al menos un principio activo que puede ser desviado con fines toxicómanos dispersado en una matriz de compresión, estando dicha matriz constituida por al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende polímeros retardantes insolubles en agua e independientes del pH, excipientes minerales y sus mezclas, siendo seleccionadas la cantidad de dicho excipiente y las condiciones de compresión de modo que dichos comprimidos tengan una resistencia al aplastamiento de al menos 4 MPa, ventajosamente al menos 6 MPa.

Ventajosamente, las condiciones de compresión no necesariamente involucran una etapa de calentamiento de la mezcla que debe ser comprimida, o de las herramientas de compresión antes o durante la etapa de compresión presente.

Preferentemente los comprimidos según la invención se usan para producir formas farmacéuticas capaces de liberar el principio activo o principios activos que contienen, en particular agentes opiáceos, durante un periodo de 24 horas, haciendo posible que estos principios activos sean tomados una vez al día.

En el contexto de la presente invención, los términos mal uso voluntario, desviación de uso o consumo de drogas ("*drug-abuse*") se usan para designar cualquier alteración intencional de las formas farmacéuticas. En particular, la noción de mal uso voluntario se refiere a la reducción de los comprimidos a polvo, a continuación la inhalación de este polvo o su disolución en una cantidad pequeña de líquido para su inyección parenteral.

El término comprimido matricial se usa para designar un comprimido cuya estructura interna es homogénea e idéntica del centro hacia la periferia del comprimido. Por lo tanto los comprimidos de la presente invención consisten en una mezcla homogénea de principio activo en forma de polvo o gránulo y de una matriz de compresión que contiene al menos un excipiente seleccionado de entre el grupo que comprende polímeros retardantes, insolubles en agua e independientes del pH, excipientes minerales y sus mezclas.

En el contexto de la presente invención, el término matriz de compresión se usa para designar el conjunto de excipientes que participan en la cohesión del comprimido. Dicha matriz de compresión es insoluble en agua y presenta una cierta permeabilidad (matriz hidrófila) o una red porosa (matriz inerte) responsable de liberación gradual del principio activo, que no varía en relación a las condiciones de pH del medio.

El término «mezcla para compresión» en la presente solicitud se usa para designar todos los constituyentes del comprimido (el principio activo o los principios activos, ya sean granulados o no, y los constituyentes de la matriz de compresión) antes de su compresión en forma de comprimido.

En la presente solicitud, las nociones de resistencia al aplastamiento y de dureza se usan para caracterizar a los comprimidos. La dureza caracteriza la resistencia a la tensión del comprimido bajo una prueba de ruptura diametral. Un comprimido redondo se coloca entre dos mordazas, una de las cuales es fija y la otra móvil. La dureza corresponde a la fuerza aplicada por la mordaza móvil que causa la ruptura del comprimido en dos más o menos partes iguales. Se expresa en Newtons (N) o Kilonewtons (kN) (ver la Pharmacopée Européenne: ref: 01/2005:20908).

La resistencia al aplastamiento es inferida de la medición de dureza: es un parámetro que toma en consideración el área superficial del comprimido expuesto a la fuerza, y corresponde a una fuerza de resistencia llevada a la unidad de superficie expresada en Pascal (Pa) o Megapascal (MPa), 1 MPa correspondiente a 1 Newton por mm². La resistencia al aplastamiento es un parámetro de interés particular para comparar el comportamiento de los comprimidos con diferentes áreas superficiales, ya que no requiere valerse del parámetro del tamaño del comprimido. Su fórmula de cálculo es la siguiente (como por «Determination of tablet strength by the diametral-compression test». Fell, J.T.; Newton, J.M. J. Pharm. Sci., 59 (5) : 688-691 (1970)):

$$Rd = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times h}$$

en donde:

Rd es la ruptura diametral del comprimido (en MPa)

F es la dureza de los comprimidos (en N)

D es el diámetro del comprimido (en mm)

5 H es el grosor del comprimido (en mm).

10 En la presente solicitud, la expresión polímeros “retardantes” se usa para designar polímeros usados de manera rutinaria en la industria farmacéutica para retardar la liberación de un principio activo en su medio de disolución. En la presente solicitud, los polímeros retardantes usados son insolubles en agua, lo que significa que la liberación del principio activo en el medio circundante ocurre exclusivamente según un fenómeno de difusión simple, sin erosión o desintegración gradual del polímero. Estos polímeros tienen efectivamente cierta permeabilidad frente al medio circundante, responsable de difusión gradual del principio activo fuera de la matriz polimérica. Por lo tanto cuanto menor sea la permeabilidad del polímero, mayor será el retardo de la difusión del principio activo.

15 En el contexto de la presente invención, la expresión polímeros independientes del pH se usa para designar los polímeros que pueden formar una red permeable o matriz permeable, y cuya permeabilidad no es influida por el pH del medio circundante.

20 Los comprimidos de la invención son comprimidos con dureza muy alta (en adelante denominados “comprimidos ultraduros”). Su estructura es tal que su molido no se puede contemplar usando técnicas domésticas convencionales, y su disolución en un medio acuoso, aún un medio ácido, es prácticamente imposible.

25 Esta dureza extrema también se acompaña por poca o no friabilidad, que significa que estos comprimidos son una forma farmacéutica de elección para principios activos sujetos a desviación de uso tales como agentes psicotrópicos, por ejemplo. Esta muy baja o nula friabilidad convierte a los comprimidos en prácticamente irrompibles usando técnicas convencionales o domésticas (cuchara, mortero, encendedor...).

30 Los comprimidos según la invención también son prácticamente insolubles en un medio acuoso, aún en un pH bajo (pH < 3). Estas características los convierten en difícilmente administrables por una ruta parenteral.

Los comprimidos según la invención también son insolubles en un medio de alcohol, que significa que se pueden tomar aún si se ingiere alcohol, evitando de este modo un mal uso accidental.

35 Los comprimidos según la invención, a pesar de su dureza extrema, su estructura externa resistente, permiten una liberación prolongada del principio activo o principios contenidos en dicha matriz. Los comprimidos de la invención por lo tanto permiten la liberación del principio activo en el organismo durante un periodo que es mayor de 8 horas, preferentemente más de 12 horas, preferentemente adicionalmente mayor de 20 horas.

40 Ventajosamente, los comprimidos de la invención se usan para producir formas farmacéuticas de agentes opiáceos de administración una vez al día (formas “once-a-day”).

45 Finalmente la estructura de matriz del comprimido según la invención, que consta de una mezcla de excipientes de efecto retardado conocidos aprobados para uso oral y de gránulos que contienen el principio activo, es extremadamente simple, permitiendo su producción fácil desde el punto de vista industrial ya que requiere una etapa de compresión simple de la mezcla sin la necesidad de calentar las herramientas de compresión y/o mezcla que debe ser comprimida antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

50 Ventajosamente, la matriz de compresión de los comprimidos según la invención representa del 50 al 98% en peso del peso total de los comprimidos, ventajosamente de manera adicional 85 y 95% en peso del peso total de dichos comprimidos.

55 Los excipientes utilizados de manera individual o en una mezcla en la constitución de la matriz de los comprimidos según la invención, pueden ser del tipo orgánico; se trata de una mezcla de celulosa microcristalina y de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20) (comercializado bajo el nombre comercial Kollidon SR®).

La presente memoria describe unos comprimidos en los que los excipientes de la matriz de compresión también pueden ser del tipo mineral: entonces pertenecen al grupo que comprende fosfatos de calcio (en particular fosfatos dicálcicos o tricálcicos), silicatos de aluminio y de silicio, y carbonatos de magnesio.

60 La matriz de compresión de los comprimidos según la invención puede consistir ventajosamente en una mezcla de varios excipientes mencionados anteriormente. Puede ser una mezcla de polímeros orgánicos tales como celulosa microcristalina y de derivados de vinilo en proporciones variables, o una mezcla de polímero orgánico + derivado mineral tal como una mezcla de calcio y silicato de silicio + celulosa microcristalina en proporciones variables.

65 Los excipientes presentes en la matriz de compresión de los comprimidos según la presente invención representan ventajosamente entre 40 y 100% en peso del peso total de dicha matriz, ventajosamente 50 a 90% en peso del peso

total de la matriz.

5 Según una forma de realización ventajosa de la invención, la matriz de compresión consiste en una mezcla (1:1) de dos polímeros, ventajosamente consiste en una mezcla (1:1) de celulosa microcristalina y de la mezcla [acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona a una proporción de 80:20 (comercializado bajo el nombre comercial Kollidon SR®)] o una mezcla de celulosa microcristalina y [polietilacrilato/metilmetacrilato/cloruro de trimetil amonioetil metacrilato en proporciones de (1:2:0.2)]. Ventajosamente, estos dos polímeros cada uno representan una proporción en peso en el orden de 40% del peso total de dicha matriz de compresión.

10 La mezcla de compresión puede ventajosamente, además de los excipientes de la matriz de compresión, contener uno o más excipientes propuestos para promover la conducción del procedimiento de compresión tal como agentes antiadherentes, por ejemplo, sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol (PEG) o estearato de calcio, o para promover la cohesión de los comprimidos en la compresión de dichos aglutinantes convencionalmente
15 usados para este propósito, en particular almidones, derivados de celulosa, o sustancias de relleno, lubricantes, plastificantes, agentes de formación de volumen, o edulcorantes o agentes de coloración.

Si están presentes, estos excipientes se usan convencionalmente en la proporción de 0.1 a 10% en peso del peso total de la matriz de compresión, preferentemente de 0,5 a 5% en peso.

20 Dicha matriz de compresión también puede comprender por lo menos una de las siguientes sustancias (a) a (f) o su mezcla:

(a) una sustancia que irrita los tractos nasales y/o faríngeos,

25 (b) un agente que incrementa la viscosidad, que permite la formación de un gel cuando el comprimido se disuelve en una cantidad mínima de agua,

(c) un antagonista del o de los principios activos que pueden desviarse en uso con fines toxicómanos,

30 (d) una sustancia emética,

(e) un colorante como un agente aversivo,

35 (f) una sustancia con gusto amargo.

Si el principio activo es un derivado opiáceo natural o sintético, el antagonista se selecciona de manera ventajosa del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalid, nalmexona, nalorfina y nalufina, estos compuestos diferentes se encuentran cada uno en una forma farmacéuticamente aceptable, en particular una base o una sal, o
40 en una forma solvatada. Estos antagonistas están presentes en dosis usadas convencionalmente, en particular en la proporción de 0,5 a 100 mg por comprimido.

En una forma de realización ventajosa de la invención, dicho agente antagonista es naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los comprimidos según la invención son por lo tanto de interés particular como recipientes para principios activos sujetos a la desviación de uso, y que se pretenden liberar en el cuerpo durante periodos de más de 8 horas, preferentemente más de 12 horas, y preferentemente de manera adicional más de 20 horas.

50 Los principios activos contenidos en los comprimidos de la invención pueden estar presentes en cualquier forma conocida por el experto en la materia, en particular en polvo, cristal o forma de gránulo.

Los comprimidos según la invención pueden contener uno o más principios activos que pueden ser de cualquier tipo. Ventajosamente los principios activos que se seleccionan están destinados a ser liberados de manera prolongada en el organismo, es decir, durante periodos de al menos 8 horas y preferentemente superiores a 12 horas, todavía
55 preferentemente superiores a 20 horas.

Preferentemente, los comprimidos según la invención se usan para producir formas de dosificación farmacéuticas que se pueden administrar una sola vez al día (formas denominadas "once-a-day").

60 En particular, los comprimidos según la invención se adaptan completamente para la liberación prolongada de principios activos sujetos a desviación de uso con fines toxicómanos y/o más generalmente cualquier principio activo cuya liberación rápida o inmediata en el organismo causada por la alteración con la forma farmacéutica puede ser peligrosa o fatal para el consumidor.

65 Por lo tanto, los comprimidos según invención preferentemente usados para la liberación prolongada de principios activos que pertenecen a la familia de agentes psicotrópicos, es decir, capaces de actuar en el psiquismo a través

de efectos estimulantes, tranquilizantes o alucinógenos.

Por lo tanto, los principios activos que se pueden utilizar en el contexto de la presente invención son preferentemente derivados y/o alcaloides de opio, ya sea natural o sintético, tal como codeína, narceína, noscapina y sus sales.

Los principios activos que se pueden usar según la invención también pertenecen al grupo que comprende morfina, sus derivados y sus sales, en particular morfínicos tales como folcodina, nalorfina, codeína, dihidrocodeína, hidromorfona, y morfínicos tales como buprenorfina, butorfanol, dextrometorfano, nalbufina, naltrexona, naloxona, nalmefeno, hidrocodona, oximorfona y oxycodona, y en general todos los análogos de morfina y todos los analgésicos de morfina tales como fentanilo, tramadol, apomorfina y etorfina.

La presente invención también se refiere a derivados de alcaloides, ya sea naturales o sintéticos, que tienen un efecto psicotrópico tal como cocaína o heroína.

Finalmente, la presente invención también se refiere a cualquier sustancia comúnmente usada para propósitos terapéuticos para tratar la adicción a fármacos opiáceos y/o como tratamiento de sustitución y desintoxicación, tal como metadona y buprenorfina por ejemplo, altamente sometida a desviación de uso.

En general, la presente invención también se puede considerar para todas las otras clases terapéuticas de productos medicinales sujetas actualmente a desviación de uso, en particular neurolépticos, tranquilizantes, hipnóticos, analgésicos, ansiolíticos, y en particular la clase de benzodiazepinas.

El o los principios activos que constituyen los comprimidos según la invención pueden representar entre 5 y 70% en peso del peso total del comprimido. Convenientemente el o los principios activos representan 10 a 50% en peso del peso total del comprimido. El o los principios activos se pueden añadir directamente a la mezcla que debe ser comprimida, recubierta en portadores (obtención de microgránulos) o granulada en húmedo o en seco (obtención de gránulos).

Si el o los principios activos se encuentran en la forma de microgránulos, estos microgránulos se pueden obtener convencionalmente al depositar (montaje) el o los principios activos en la superficie de portadores farmacéuticamente neutrales, tales como microesferas preelaboradas que contienen celulosa o una mezcla de azúcar y almidón comercializada bajo el nombre de "núcleos neutros" ("*neutral core*") o "esferas de azúcar" ("*sugar spheres*"), o pueden ser gránulos de otros excipientes tales como lactosa, por ejemplo.

El método de deposición (montaje) del principio activo es un método convencional conocido por el experto en la materia y puede variar en relación al tipo, cantidad y fragilidad del o de los principios activos que deben ser depositados. Por lo tanto la deposición (montaje) se puede realizar pulverizando una solución o suspensión del o de los principios activos sobre la superficie del portador neutral, o al pulverizar el o los principios activos en forma de polvo sobre la superficie del portador previamente humedecido con una solución aglutinante.

Los gránulos del principio o de los principios activos también se pueden obtener mediante granulación seca o húmeda de los principios activos de interés, generalmente en presencia de al menos un agente aglutinante y opcionalmente un agente de humectación, dependiendo de las técnicas, nuevamente bien conocidas por el experto en la materia.

Los gránulos obtenidos de este modo se mezclan con los excipientes de la matriz de compresión, y la mezcla entonces se comprime.

La dureza excepcional de los comprimidos según invención se puede obtener sin ser necesario aplicar una etapa de calentamiento, antes o durante la compresión, a la mezcla que debe ser comprimida (matriz de compresión e principio activo) y/o a la herramienta de compresión (prensa).

Ventajosamente, los gránulos que contienen el o los principios activos de interés presentan un diámetro que permite un rendimiento de compresión bueno, es decir, generalmente entre 100 y 600 μm .

Según otra forma de realización de la invención, y si el tamaño de partícula lo permite, el principio activo se mezcla directamente con los excipientes que forman la matriz de compresión, entonces la mezcla se comprime directamente.

Finalmente, otra forma de realización posible de la invención consiste en la mezcla del principio activo con el o los excipientes de la matriz de compresión, a continuación en la granulación en seco o en húmedo de esta mezcla para obtener gránulos directamente compresibles.

Los comprimidos según la invención pueden ser de cualquier forma y tamaño permitiendo que se obtengan comprimidos de alta dureza. Ventajosamente la superficie total del comprimido es inferior a 150 mm^2 .

La presente invención es por lo tanto adecuada para la producción de comprimidos con dosis bajas o altas de principio activo.

5 Según una forma de realización particular de la invención, los comprimidos pueden presentar cubierta pelicular con un recubrimiento externo que el experto en la materia conoce cómo adaptar en relación a las necesidades y la función propuesta de este recubrimiento.

10 Así, el recubrimiento externo se puede aplicar con el propósito de proteger el principio activo, si es un principio activo lábil sensible a valores de pH bajos del medio gástrico por ejemplo, en cuyo caso el término recubrimiento gastrorresistente se usa.

15 También, el recubrimiento externo se puede aplicar para ralentizar adicionalmente la difusión del principio activo a través de la matriz. Se pueden usar para este propósito diferentes grados de etilcelulosa, o de polímeros metacrílicos bien conocidos por el experto en la materia.

20 Finalmente, el recubrimiento externo se puede usar para modificar la apariencia cosmética del comprimido (textura, color) y/o sabor agradable (sabor/sensación en la boca) para el paciente. En particular, se pueden utilizar ventajosamente unos excipientes tales como derivados de celulosa o derivados acrílicos bien conocidos por el experto en la materia para enmascarar el sabor del principio activo si es necesario.

25 Dicho recubrimiento por lo tanto puede consistir en una mezcla de uno o más excipientes de diferentes tipos conocidos por el experto en la materia, usados de manera individual o en una mezcla para las funciones diferentes mencionadas anteriormente.

El o los excipientes usados para el recubrimiento se aplican de una manera conocida por el experto en la materia, en la cantidad necesaria para obtener la o las funciones deseadas.

30 Estos excipientes se pueden aplicar a la superficie del comprimido de una manera convencional al pulverizar una solución o suspensión de un agente de recubrimiento en un solvente, en un recipiente perforado o lecho fluidizado, por ejemplo.

La presente invención también se refiere al procedimiento para la fabricación de comprimidos según la invención. Este procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 35
- mezclado del o los principios activos con el o los excipientes de la matriz de compresión,
 - granulación opcional, y

40

 - compresión de dicha mezcla bajo condiciones seleccionadas de modo que dicho comprimido tenga una resistencia al aplastamiento de al menos 4 MPa, ventajosamente al menos 6 MPa,
 - recubrimiento opcional del comprimido.

45 Si el polímero de recubrimiento del comprimido es un polímero de liberación prolongada, los comprimidos recubiertos según la invención pueden experimentar ventajosamente una etapa de curado de dicho polímero de recubrimiento para garantizar su estabilidad física y química. Esta etapa se realiza bajo condiciones de temperatura controlada, por debajo de la temperatura de fusión del principio activo, y durante un tiempo controlado que es dependiente del polímero de recubrimiento y que puede durar entre 1 minuto y varios meses, para un porcentaje de humedad relativa de 50 a 99%. Esta etapa se puede realizar en un horno o turbina.

50

El principio activo se puede mezclar directamente en la matriz de compresión, o se mezcla en la forma de gránulos o microgránulos previamente preparados. Esta etapa de granulación mejora la resistencia uniforme de los comprimidos producidos. Preferentemente, para los gránulos, se usa granulación en húmedo (acuosa u orgánica), o para microgránulos el principio activo se deposita (montaje) por aspersion en solución o suspensión en portadores neutrales.

55

La compresión se realiza en una máquina de compresión rotatoria con estación de precompresión. Los parámetros de compresión se deben seleccionar de modo que la dureza de los comprimidos obtenidos se adapta a la presente invención. Sin embargo, no es necesario aplicar ninguna etapa de calentamiento ya sea antes y/o durante la compresión a la mezcla que va a ser comprimida o a la herramienta de compresión, con el propósito de lograr la dureza excepcional observada en los comprimidos de la invención. Las fuerzas de compresión aplicadas están comprendidas entre 10 kN y 160 kN, ventajosamente entre 30 kN y 80 kN. Se seleccionan para ser compatibles con el material de los punzones y de modo que se puedan usar a escalas de producción industrial, permitiendo obtener unos comprimidos que tengan una resistencia a la tensión superior a 4 MPa, y preferentemente superior a 6 MPa.

60

65

Los ejemplos 1 a 10 y las figuras 1 a 14 proporcionados a continuación pretenden ilustrar la invención de manera no limitativa de su alcance.

5 la figura 1 representa el perfil de disolución en medio regulador de pH de fosfato pH 6,8 (fosfato monopotásico/fosfato disódico) de comprimidos de 40 mg de oxicodona HCl, sin cubierta pelicular, obtenidos según el ejemplo 1.

10 la figura 2 representa el perfil de disolución a pH 6,8 de comprimidos de oxicodona HCl de 40 mg, sin cubierta pelicular, obtenidos según el ejemplo 2.

la figura 3 representa el perfil de disolución en medio regulador de pH de fosfato pH 6,8 (fosfato monopotásico/fosfato disódico) de comprimidos según el ejemplo 2, con cubierta pelicular con una capa de etilcelulosa EC30 D, que han experimentado el curado bajo las condiciones del ejemplo 3.

15 la figura 4 representa los perfiles de disolución comparativos de comprimidos matriciales de oxicodona según la invención en un medio libre de etanol HCl 0,1 N, y en un medio HCl 0,1 N que contiene etanol al 40% tal como se mide según el ejemplo 4.

20 la figura 5 ilustra los perfiles de disolución de los comprimidos matriciales de oxicodona según la invención en dos medios de disolución de diferente pH (1,2 y 6,8) siguiendo el modo de funcionamiento descrito en el ejemplo 4.

25 la figura 6 ilustra los perfiles de disolución de 24 horas de comprimidos de oxicodona 40 mg según la invención, después de un periodo de almacenamiento en blísteres alu/alu bajo condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses bajo las condiciones del ejemplo 4.

30 la figura 7 ilustra los perfiles de disolución de 24 horas de comprimidos de oxicodona 20 mg según la invención, después de un periodo de almacenamiento en botellas HDPE con un desecador bajo condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

la figura 8 representa los perfiles de plasma de oxicodona después de una administración una vez al día de comprimidos de oxicodona de 40 mg según la invención, y comprimidos de oxicodona de 40 mg del producto de referencia OxyContin®, según el ejemplo 4.

35 la figura 9 ilustra el perfil de disolución de 24 horas, a pH de 6,8, de comprimidos no recubiertos, ultraduros de oxicodona y naloxona, según el ejemplo 5.

40 la figura 10 ilustra los perfiles de disolución de 10 horas, a pH de 6,8, de comprimidos no recubiertos, ultraduros con 20 mg a un pH 6,8.

la figura 11 ilustra los perfiles de disolución observados con comprimidos según la invención («QD») y comprimidos del producto de referencia OxyContin® (ref) a pH 6,8, para comprimidos enteros, comprimidos cortados en dos o comprimidos molidos («en fragmentos»).

45 la figura 12 representa el perfil de disolución de microgránulos de hidromorfona en un medio acuoso (HCl 0,1 N) bajo tres condiciones de disolución: sin etanol, en presencia de etanol al 20% y en presencia de etanol al 40%, durante 4 horas según las condiciones del ejemplo 9.

50 la figura 13 present el perfil de disolución de microgránulos de sulfato de morfina en un medio de disolución de pH 6,8 sin etanol, a pH 6,8 en presencia de etanol al 20%, y a pH 6,8 en presencia de etanol al 40% durante 12 horas, según el ejemplo 10.

55 La figura 14 ilustra las pruebas de disolución comparativas entre comprimidos ultraduros de sulfato de morfina según la invención, y comprimidos comercialmente disponibles de sulfato de morfina (Avianza®) en presencia de: A) etanol al 20% en medio de HCl 0,1 N, o B) etanol al 40% en medio de HCl 0,1 N, según el ejemplo 10.

Ejemplo 1

60 **Fabricación de comprimidos a base de gránulos obtenidos por granulación de HCl oxicodona y HPMC al 4,87% y de una matriz de compresión constituida por una mezcla (1:1) de dos excipientes [celulosa microcristalina y (PVA/povidona 80:20)]**

1. Preparación de los comprimidos

65 1.1 Preparación de gránulos de oxicodona

Los gránulos se obtienen mediante granulación en húmedo del principio activo (HCl oxicodona, lote No. DV000165; McFarlan Smith, Inglaterra) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC grado Pharmacoat® 606, Brenntag) que actúa como un aglutinante. La granulación se conduce en un lecho fluidizado (GCPG-1, Würster, Glatt, Alemania) por proyección de pulverización de fondo de una solución del aglutinante (HPMC) sobre el principio activo en forma de polvo.

Se añade oxicodona en el depósito de lecho fluidizado y se pone en sustentación. La solución aglutinante se pulveriza sobre el polvo que forma agregados para formar gránulos. Se elimina progresivamente agua por medio de evaporación y después de una etapa de secado final. La etapa de secado final en un horno (16 horas a 60°C) se realiza para obtener un contenido de agua final aceptable (inferior a 6%).

Las proporciones de HPMC y oxicodona se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1

| nº de lote de gránulos | XOXY4979 | |
|------------------------|----------------|---------------------|
| Ingredientes | Porcentaje [%] | Peso en gramos/lote |
| Oxicodona HCl | 95,13 | 500,0 |
| HPMC (Pharmacoat® 606) | 4,87 | 25,6 |
| Agua purificada | -- | 336,9 |
| Total (seco) | 100,0 | 525,6 |

Los parámetros del procedimiento de granulación se proporcionan en la tabla 2; la fase 1 corresponde a la pulverización de la primera solución 175 g, la fase 2 corresponde a la pulverización de los restantes 185 g:

Tabla 2

| nº de lote de gránulos | XOXY4979 | |
|------------------------------------|-----------------|-------|
| Etapas | 1 | 2 |
| Temperatura de entrada (°C) | 40 | 45 |
| Temperatura de salida (°C) | 23-29 | 24-27 |
| Temperatura de producto (°C) | 21-28 | 25-27 |
| Presión de pulverización (bar) | 1,0 | 1,2 |
| Velocidad de pulverización (g/min) | 10,0 | 6,0 |
| Etapas de secado (horno) | 16 horas a 60°C | |

Los gránulos obtenidos después de la etapa de lecho fluidizado presentan las características mencionadas en la tabla 3.

Tabla 3

| Número de lote | Tamaño de partícula medio (µm) | Densidad aparente g/ml | Tiempo de flujo (seg/100 g) | Humedad relativa (%) |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| XOXY4979 (HPMC 4.87%) | 108,7 | 0,450 | 6 | 3,47 |

1.2. Preparación de la matriz de compresión

Una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) se forma en una mezcladora cúbica (AR 401, Erweka) durante 2 minutos a 40 rpm. La mezcla de polivinilacetato/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxicodona preparados como se describe en la etapa 1.1 se añaden a la premezcla y se realiza la homogenización en la mezcladora cúbica durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente, el lubricante (estearato de magnesio, Quimdis) propuesto para limitar la adherencia y la fricción durante la compresión se añade a la mezcla anterior usando los parámetros de mezclado: 5 minutos a 40 rpm.

La cantidad de gránulos de oxicodona usados se determina para fabricar comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona.

Las proporciones de cada uno de los excipientes se resumen en la tabla 4.

Tabla 4

| nº de lote | XCOX5009 | |
|-----------------------------|----------------|----------------------|
| Ingredientes | Porcentaje [%] | Peso (mg/comprimido) |
| Gránulos de oxicodona (lote | 19,83 | 44,62 |

| n° de lote | XCOX5009 | |
|-----------------------|----------------|----------------------|
| Ingredientes | Porcentaje [%] | Peso (mg/comprimido) |
| XOXY4979) | | |
| Kollidon® SR | 39,74 | 89,40 |
| Avicel® PH102 | 39,73 | 89,40 |
| Syloid® 244 | 0,20 | 0,45 |
| Estearato de magnesio | 0,50 | 1,13 |
| Total | 100,00 | 225,00 |

1.3 Compresión

5 La etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior se realiza en una prensa de compresión (PR-12, Sviac) con una fuerza de compresión de 35 kN usando punzones oblongos de 11 mm x 5 mm. La compresión se realiza convencionalmente, sin que se comprima la mezcla o que las herramientas de compresión se sometan a una etapa de calentamiento antes o durante la etapa de compresión real.

10 Las características de los comprimidos obtenidos se resumen en la tabla 5. Los valores medios corresponden a la media calculada para 20 comprimidos.

Tabla 5

| Número de lote de comprimidos | XCOX5009 |
|------------------------------------|----------|
| Masa (mg) | 225 |
| Forma | Oblonga |
| Tamaño (mm) | 11 x 5 |
| Grosor (mm) | 4,15 |
| Dureza (N) | 381 |
| Resistencia al aplastamiento (MPa) | 6 |
| Friabilidad (%) | 0,0 |

15 Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 tienen una resistencia al aplastamiento muy alta, 6 MPa, y una friabilidad nula, sin que resulte necesario calentar los constituyentes de la matriz o la prensa de compresión antes o durante la compresión.

1.4 Perfil de disolución de los comprimidos obtenidos según ejemplo 1

20 Los comprimidos obtenidos según ejemplo 1 tienen características de dureza y friabilidad que las hace prácticamente irrompibles, lo que significa que son excelentes candidatos para un soporte farmacéutico que puede limitar su desviación de uso por molido.

25 Adicionalmente, el solicitante ha evidenciado que estos comprimidos son prácticamente insolubles en un medio acuoso, aún si fuera ácido: al terminar las pruebas de disolución (durante 24 horas) los comprimidos permanecen intactos en el fondo del recipiente de disolución, tanto en medio con pH regulado de pH 6,8, y en un medio ácido de pH 1,2.

30 2. Método de disolución

35 La medición de la disolución de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 se realiza en 900 ml de medio de disolución con pH regulado a pH 6,8, (fosfato monopotásico/fosfato disódico) usando el método de paleta giratoria con una velocidad de rotación de la paleta de 100 rpm (aparato de paletas tipo II de acuerdo con la farmacopea americana USP 24).

El medio de disolución se analiza de manera continua por medio de cromatografía (HPLC) con detección UV. Para cada muestra, la medición se realiza en al menos tres recipientes.

40 Los resultados de las pruebas de disolución se resumen en la figura 1.

Inesperadamente, se observa que los comprimidos de la invención, aunque son insolubles, sin embargo tienen la capacidad de liberar el principio activo que contienen de manera prolongada, es decir, durante periodos de más de 8 horas, preferentemente más de 12 horas, y todavía más preferentemente más de 20 horas.

45 Dichos comprimidos son, por lo tanto, de interés particular para la producción de formas farmacéuticas del tipo «una vez al día» (“once-a-day”), es decir, necesitando únicamente una administración al día.

Ejemplo 2**Fabricación de comprimidos a base de gránulos obtenidos por granulación de oxicodona y HPMC al 6.46% y de una matriz de compresión constituida por una mezcla (1:1) de dos excipientes (celulosa microcristalina y PVA/povidona 80:20)**

En este ejemplo, el solicitante busca determinar la influencia de la cantidad de aglutinante usado durante la etapa de granulación en el perfil de disolución de los comprimidos.

La etapa de granulación es idéntica a la etapa descrita para producir comprimidos según el ejemplo 1, con la única excepción de que esta vez la cantidad de aglutinante (HPMC, Pharmacoat® 606) es 6,46% en peso del peso total de los gránulos. La composición de estos gránulos se resume en la tabla 6.

Tabla 6

| Número de lote de los comprimidos | XOXY5103 | |
|-----------------------------------|----------------|---------------|
| | Porcentaje [%] | Peso (g/lote) |
| Ingredientes | | |
| HCl oxicodona | 93,54 | 590,5 |
| HPMC (Pharmacoat® 606) | 6,46 | 40,8 |
| Agua purificada | -- | 483,9 |
| Total (seca) | 100,00 | 631,3 |

Las etapas de mezclado y compresión se realizan entonces siguiendo exactamente los mismos parámetros que en el ejemplo 1, según la misma fórmula cualitativa y cuantitativa.

Las características de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2 se resumen en la tabla 7. Los valores medios corresponden a la media calculada para 10 o 20 comprimidos.

Tabla 7

| Número de lote de comprimidos | XCOX5111 |
|------------------------------------|----------|
| Peso (mg) | 227,0 |
| Forma | Oblonga |
| Tamaño (mm) | 11 x 5 |
| Grosor (mm) | 4,2 |
| Dureza (N) | 397 |
| Resistencia al aplastamiento (MPa) | 6 |
| Friabilidad (%) | 0,0 |

Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2 muestran una resistencia al aplastamiento muy fuerte, igual a 6 MPa, y una friabilidad nula. No es necesaria una etapa de calentamiento antes o durante la compresión para obtener comprimidos de dicha dureza.

El perfil de disolución de estos comprimidos se determina entonces como se describe en el ejemplo 1. Este perfil se ilustra en la figura 2.

La cantidad de aglutinante usada tiene poca influencia sobre la cinética de liberación que se extiende durante 24 horas.

Ejemplo 3**Comprimidos obtenidos según el ejemplo 2 con cubierta pelicular con un recubrimiento externo de Aquacoat® ECD-30 (etilcelulosa)**

En este ejemplo, se evalúa la influencia de un recubrimiento externo aplicado a los comprimidos de oxicodona obtenidos según el ejemplo 2. Nuevamente, no se aplica ninguna etapa de calentamiento a la mezcla que va a ser comprimida o a la herramienta de compresión, ya sea antes o durante la compresión real.

1. Preparación de los comprimidos**1.1 Subrecubrimiento**

Antes del recubrimiento con el polímero real, se realiza una etapa de subrecubrimiento a los comprimidos del

ejemplo 2.

Esta subcapa pretende mejorar el estado superficial de los comprimidos. Consiste en una mezcla de HPMC (Pharmacoat® 603), un agente antiespuma (Simeticona, Dow Corning), un lubricante (talco micronizado, Luzenac (Univar) y agente antiestático (Syloid 244, Keyser & McKay), representando HPMC una ganancia en peso de 3% en relación al peso total de los comprimidos no recubiertos. Las proporciones de cada uno de los excipientes se presentan en la tabla 8.

Tabla 8

| Número de lote de comprimidos | XCOX5112.1 | | |
|-------------------------------|----------------|------------------|----------------------|
| Ingredientes | Porcentaje [%] | Masa/turbina (g) | Masa (mg/comprimido) |
| Comprimidos XCOX5111 | 95,96 | 1000,0 | 227,00 |
| HPMC (603) | 2,88 | 30,0 | 6,81 |
| Simeticona (peso seco) | 0,01 | 0,1 | 0,02 |
| Talco | 0,86 | 9,0 | 2,03 |
| Syloid® 244 | 0,29 | 3,0 | 0,69 |
| Agua purificada** | N/A | 308,5 | N/A |
| Total (seco) | 100,00 | 1042,07 | 234,5 |

**Nota: el agua se elimina durante el procedimiento;
N/A: No aplicable.

Este subrecubrimiento se realiza de manera convencional en una turbina perforada (Trislot).

Los parámetros para el procedimiento de recubrimiento se describen brevemente en la tabla 9.

Tabla 9

| Número de lote de comprimidos | XOXY5112.1 |
|---|------------|
| Temperatura de entrada (°C) | 38 |
| Temperatura de salida (°C) | 32 |
| Velocidad de rotación de la turbina (rpm) | 15 |
| Caudal de aire (m ³ /h) | 150 |
| Presión de pulverización (MPa) | 0,12 |
| Caudal de pulverización (g/min) | 2,0-2,6 |

1.2 Recubrimiento

El recubrimiento real de los comprimidos subrecubiertos previamente se realiza en una turbina perforada (Trislot)

El recubrimiento se realiza usando una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat® ECD-30, FMC) con una proporción de etilcelulosa que representa 2,87% en peso del peso total de los comprimidos recubiertos. La proporción de los excipientes diferentes se ilustra en la tabla 10. Nuevamente, no se realiza una etapa de calentamiento específica de los comprimidos, ya sea antes o durante la aplicación de la subcapa o el recubrimiento real.

Tabla 10

| Número de lote de comprimidos | XCOX5112.2 | |
|--------------------------------|----------------|------------------|
| Ingredientes | Porcentaje [%] | Peso/turbina (g) |
| Comprimidos de lote XCOX5112.1 | 95,75 | 1042,09 |
| Aquacoat® ECD-30 (seg) | 2,87 | 31,24 |
| Sebacato de dibutilo | 0,69 | 7,51 |
| Talco | 0,52 | 5,66 |
| Syloid® 244 | 0,17 | 1,85 |
| Agua purificada** | N/A | 185,04 |
| Total (seco) | 100,00 | 1088,35 |

**Nota: el agua se elimina durante el procedimiento;
N/A: No aplicable.

Los parámetros del procedimiento de recubrimiento se reproducen en la tabla 11.

Tabla 11

5

| | |
|---|------------|
| Número de lote de comprimidos | XCOX5112.2 |
| Temperatura de entrada (°C) | 40 |
| Temperatura de salida (°C) | 34 |
| Velocidad de rotación de la turbina (rpm) | 15 |
| Caudal de aire (m ³ /h) | 140 |
| Presión de pulverización (MPa) | 0,12 |
| Caudal de pulverización (g/min) | 1,5-2,0 |
| Etapa de curado | XCOX4976.2 |
| Temperatura de entrada (°C) | 75 |
| Temperatura de salida (°C) | 65 |
| Temperatura de producto (°C) | 60 |
| Velocidad de rotación de la turbina (rpm) | 3 |
| Caudal de aire (m ³ /h) | 140 |
| Tiempo (horas) | 24 |

1.3 Etapa de curado

10 Se realiza en una turbina perforada después de recubrimiento, durante 24 horas a 60°C para permitir la estabilización de la película de recubrimiento.

15 Los comprimidos experimentan una etapa de curado prolongada (3 meses) a 40°C y 75% de humedad para incrementar su dureza y prevenir su molido a través de técnicas convencionales (bajo un encendedor o cuchara) así como también por técnicas menos convencionales pero más eficientes (mortero, pinzas o martillo, por ejemplo).

15 Los comprimidos endurecidos así tienen una dureza superior a 500 N, que es equivalente a una resistencia de aplastamiento de más de 7,4 MPa. Bajo estas condiciones, la liberación del principio activo se mantiene con más del 90% de principio activo liberado durante 24 horas como se ilustra en la figura 3.

20 Ejemplo 4

Comprimidos recubiertos de oxicodona resistentes al alcohol e independientes del pH

25 Se preparan comprimidos recubiertos de oxicodona con dosis de 40 mg de liberación retardada (lote técnico nº XCOX5111).

30 Como en el ejemplo 1, la oxicodona primero se granula en un lecho de aire fluidizado (GPCG1) en presencia de agua y un agente aglutinante (HPMC 606).

30 4.1 Preparación de los comprimidos

4.1.1 Preparación de la matriz de compresión

35 Una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) se forma en una mezcladora cúbica (AR 401, Erweka) durante 2 minutos a 40 rpm. La mezcla polivinilacetato/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxicodona se añaden a la premezcla previa y se realiza una homogenización en una mezcladora cúbica durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente, el lubricante (estearato de magnesio, Quimdis) destinado a limitar la adherencia y la fricción de compresión se añade a la mezcla
40 previa según los parámetros de mezclado: 3 minutos a 40 rpm.

La cantidad de gránulos usada se determina para la fabricación de comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona.

45 Las proporciones de cada uno de los excipientes se resumen en la tabla 12 a continuación.

Tabla 12

| Número de lote | XCOX5111 | | |
|---------------------------|----------------------------|---------|----------------|
| | Ingredientes | Función | Porcentaje [%] |
| Gránulos de HCl oxicodona | Principio activo granulado | 20,25 | 45,56 |
| Kollidon® SR | Agente retardante | 39,53 | 88,93 |
| Avicel® PH102 | Agente retardante | 39,53 | 88,93 |
| Syloid® 244 | Agente de flujo | 0,20 | 0,45 |
| Estearato de magnesio | Lubricante | 0,50 | 1,13 |
| Total | | 100,00 | 225,00 |

4.1.2. Compresión

5

La etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior se realiza en una prensa de compresión (PR-12, Sviac) con una fuerza de compresión de 35 kN usando punzones oblongos cuyas dimensiones se proporcionan en la tabla a continuación.

10 La compresión se realiza de una manera convencional sin que la mezcla para compresión o la herramienta de compresión se sometan a una etapa de calentamiento, ya sea antes o durante la etapa de compresión real.

Los comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona obtenidos después de esta etapa, presentan las siguientes características que se proporcionan en la tabla 13:

15

Tabla 13

| Número de lote de comprimidos | XCOX5111 |
|------------------------------------|----------|
| Masa (mg) | 225.0 |
| Tamaño (mm) | 11 x 5 |
| Forma | Oblonga |
| Grosor (mm) | 4,2 |
| Superficie (mm ²) | 55 |
| Dureza (N) | 350 |
| Resistencia al aplastamiento (MPa) | 5,2 |
| Friabilidad (%) | 0,0 |

20 Se constata que los comprimidos según la invención presentan una resistencia al aplastamiento muy alta, superior a 5 MPa.

25 Otros comprimidos con dosis de 20, 40 y 80 mg se realizan según un procedimiento diferente: los gránulos de oxicodona se preparan en una granuladora de alto cizallamiento. La mezcla para compresión se realiza como se describe en los ejemplos 1 y 2. Los comprimidos son fabricados en una máquina de compresión rotativa SVIAC PR12, usando punzones oblongos de diferentes dimensiones dependiendo de la dosis que va a ser fabricada, bajo una fuerza de compresión en el orden de 10 a 15 kN.

Sus características físicas se proporcionan en la tabla 14 a continuación:

30

Tabla 14

| Dosis | Masa de comprimido | Dimensiones L x A x Grosor | Dureza (resistencia al aplastamiento) |
|-------|--------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 20 mg | 175 mg | 11,0 x 5,0 x 3,8 mm | 300 N (4.9 MPa) |
| 40 mg | 225 mg | 11,0 x 5,0 x 4,2 mm | 350 N (5.2 MPa) |
| 80 mg | 325 mg | 13,0 x 6,0 x 4,5 mm | 400 N (5.6 MPa) |

35 Los comprimidos así fabricados presentan una excelente resistencia al aplastamiento, que es superior a 6 Mpa sin consideración a su tamaño, aunque no es necesario calentar durante el procedimiento los constituyentes de los comprimidos o la herramienta de compresión para incrementar su dureza y resistencia.

Los comprimidos «descubiertos» con dosis de 40 mg de principio activo después de la etapa de compresión son entonces recubiertos con un recubrimiento destinado a retardar su perfil de liberación en el organismo.

40

4.1.3 Recubrimiento

El recubrimiento de los comprimidos se realiza una turbina perforada (Trislot).

- 5 El recubrimiento es realizado a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat® ECD-30, FMC) con una proporción de etilcelulosa que representa 2,87 % en peso del peso total de los comprimidos recubiertos.

La etapa de curado de la película de recubrimiento se lleva a cabo en un horno a 60°C durante 24 horas.

- 10 La proporción de diferentes excipientes y la fórmula general de comprimidos recubiertos obtenida se proporcionan en la tabla 15 a continuación:

Tabla 15

| Número de lote | XCOX5112 | |
|------------------------|------------|---------------|
| | Porcentaje | mg/comprimido |
| Oxicodona (DV000165) | 17,40 | 42,98 |
| HPMC 606 | 1,20 | 2,97 |
| Kollidon SR® | 36,32 | 89,73 |
| Avicel PH102 | 36,32 | 89,73 |
| Estearato de magnesio | 0,46 | 1,13 |
| HPMC 603 | 2,76 | 6,81 |
| Simeticona al 30% (vs) | 0,01 | 0,02 |
| Aquacoat ECD-30 (vs) | 2,87 | 7,08 |
| DBS | 0,69 | 1,70 |
| Talco micronizado | 1,35 | 3,34 |
| Syloid 244FP | 0,63 | 1,57 |
| Total | 100,00 | 247,06 |

- 15 Otros comprimidos no recubiertos con dosis de 20, 40, 80 y 160 mg también se recubren siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

- 20 Sus características físicas observadas después del recubrimiento se proporcionan en la tabla 16 a continuación:

Tabla 16

| Dosis | Masa de comprimido | Dimensiones L x A x Grosor | Dureza (resistencia al aplastamiento) |
|--------|--------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 20 mg | 175 mg | 11 x 5 x 3,8 mm | 400 N (7,3 MPa) |
| 40 mg | 225 mg | 11 x 5 x 4,2 mm | 500 N (7,4 MPa) |
| 80 mg | 325 mg | 13 x 6 x 4,5 mm | 570 N (6,5 MPa) |
| 160 mg | 575 mg | 15 x 7 x 5,8 mm | 800 N (6,3 MPa) |

- 25 Los comprimidos así fabricados presentan una excelente resistencia al aplastamiento, que es superior a 6 MPa cualquiera que sea su tamaño.

2.- Curvas de disolución en presencia o no de alcohol en el medio de disolución

- 30 Los comprimidos de 40 mg recubiertos preparados según el ejemplo 4.3 se someten a prueba en disolución bajo dos condiciones:

- a) en medio HCl 0,1N sin etanol
- b) en medio HCl 0,1N con 40% de etanol

- 35 Las condiciones de disolución son las siguientes:

Método de paleta giratoria, velocidad de giro de paleta: 100 rpm, volumen del medio: 900 ml, 1 comprimido por recipiente. La oxicodona se analiza por espectrofotometría UV a 225 nm.

- 40 Los resultados de las pruebas de disolución se representan en la figura 4.

Se constata que a pesar de la presencia de alcohol en el medio de disolución, los comprimidos según la invención mantienen un perfil de disolución retardado.

- 45

3.- Curvas de disolución en función del pH

5 Los comprimidos con dosis de 40 mg preparados como se describe anteriormente en este ejemplo también se someten a prueba con respecto a su independencia de pH, es decir, su capacidad de mantener un perfil de liberación constante cualquiera que sea el valor de pH del medio de disolución.

Se aplican dos condiciones experimentales:

10 Medio de disolución a pH 6,8

Medio de disolución a pH 1,2

15 Los perfiles de disolución obtenidos se representan en la figura 5.

Se constata que cualquiera que sea la acidez del medio de disolución, los comprimidos según la invención mantienen un perfil de liberación retardado constante.

20 Estos comprimidos pueden por lo tanto ser considerados independientes de pH, lo que confiere una ventaja particular en lo que respecta a que se pueden usar como vectores para cualquier tipo de principio activo objeto de liberación prolongada.

4.3 Estudios de estabilidad

25 4.3.1 Estabilidad de almacenamiento

Los comprimidos recubiertos con dosis de 40 mg de oxycodona, obtenidos según el procedimiento descrito anteriormente, se examinan con respecto a la estabilidad a fin de determinar su reacción al almacenamiento.

30 Los comprimidos se mantienen durante 6 meses en condiciones de estabilidad aceleradas según las normas ICH en vigor (45°C; 75% de humedad) en dos tipos de acondicionamiento: a) blíster de aluminio en dos caras (alu/alu) y b) botellas de HDPE (polietileno de alta densidad) en presencia de un agente deshidratante.

35 Las características de los comprimidos después del periodo de almacenamiento prolongado se resumen en la tabla 17 a continuación:

Tabla 17

| Acondicionamiento | Dosis inicial | Dosis después de almacenamiento mg/comprimido | Impurezas | Dureza | Proporción de agua |
|-------------------|---------------|---|-----------|--------|--------------------|
| Blíster A1/A1 | 40 mg | 40,9 CV 0,5% | 0,17% | >500 N | 3,5% |
| Botellas de HDPE | 20 mg | 19,9 CV 3,5% | 0,17% | 440 N | 3,6% |

40 4.3.2 Perfiles de disolución obtenidos después de un periodo de almacenamiento

Estos perfiles de disolución se obtienen bajo las siguientes condiciones: método de paleta giratoria, velocidad de giro de paleta 100 rpm, volumen del medio de disolución: 900 ml, pH 6.8.

45 Se proporcionan en las figuras 6 y 7.

Se constata que no solamente es la cantidad de principio activo mantenido a lo largo del tiempo, sino también que los perfiles de liberación del principio activo y la dureza extrema de los comprimidos se mantienen después de un periodo de almacenamiento de 6 meses.

50 Los comprimidos según la invención son por lo tanto estables y muestran un perfil de disolución que es independiente de pH e independiente de la presencia (aún presencia fuerte) de alcohol en el medio de disolución.

55 4.4 Estudios clínicos

Los comprimidos con dosis de 40 mg preparados en este ejemplo también se prueban *in vivo* para determinar el perfil de plasma de oxycodona en pacientes a los que se administran dichos comprimidos.

60 Un estudio clínico (Algoritmo, Canadá, no. OXY/24018/001) se realiza en 12 voluntarios hombres y mujeres, en ayunas, saludables separados en dos semigrupos. A cada semigrupo se le proporcionan sucesivamente los dos

tratamientos (comprimidos de la invención y producto de referencia) después del periodo intermedio sin administración (lavado o “wash out”).

5 El producto de referencia usado en esta prueba es OxyContin®, un comprimido de oxycodona de liberación prolongada tomado dos veces al día, también con una dosis de 40 mg. (Lote No. 121777, expiración abril 2007, Purdue).

10 Los perfiles plasmáticos de oxycodona obtenidos se proporcionan en la figura 8 y los parámetros se agrupan juntos en las tablas 18 y 19 siguientes:

Tabla 18

| Parámetro | Prueba (invención) | | Referencia | |
|--|--------------------|------|------------|------|
| | Media | CV | Media | CV |
| C _{max} (ng/ml) | 34,412 | 20 | 53,129 | 25,0 |
| T _{max} (horas) | 10,0 | 16,6 | 3,00 | 34,3 |
| AUC _t (ng h/ml) | 667,109 | 16,9 | 611,848 | 21,9 |
| AUC _∞ (ng h/ml) | 679,846 | 17,1 | 614,960 | 21,7 |
| AUC _{t/∞} (%) | 98,17 | 1,7 | 99,48 | 0,3 |
| K _{el} (horas ⁻¹) | 0,1154 | 24,0 | 0,1561 | 16,4 |
| T _{1/2 el} (horas) | 6,39 | 28,0 | 4,56 | 17,2 |

Nota: para valores de T_{max} este es el valor medio que se indica;
 CV: coeficiente de variación;
 K_{el}: constante de velocidad de eliminación;
 T_{1/2 el}: vida media de eliminación.

Tabla 19

15

| Parámetros | Relación | 90% de intervalo de confianza | |
|------------------|----------|-------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| C _{max} | 65 | 58 | 73 |
| AUC _t | 110 | 104 | 116 |
| AUC _∞ | 111 | 105 | 118 |

Por lo tanto, los perfiles plasmáticos obtenidos muestran que no existe pérdida de biodisponibilidad del principio activo, a pesar de una disminución en C_{max}.

20 Así, estos comprimidos matriciales a base de oxycodona según la invención muestran un perfil de plasma después de administración una vez al día en el hombre tal que la razón de su C_{max} a C_{max} observada después de la administración de comprimidos de liberación extendida de OxyContin® que tienen la misma dosis, no exceda 0.7.

25 También, estos comprimidos matriciales a base de oxycodona según la invención tienen un perfil plasmático después de la administración una vez al día en el hombre, tal que la razón de AUC_∞ observado con estos comprimidos al valor de AUC_∞ observado con comprimidos de liberación extendida de OxyContin® que tienen la misma dosificación, está comprendida dentro del intervalo de bioequivalencia de 80 a 125%.

30 Estos resultados son ventajosos particularmente ya que significa que la oxycodona se absorbe bien por el cuerpo como el producto de referencia pero, ya que su concentración máxima se reduce aproximadamente 35% en los comprimidos de la invención, se produce una reducción sustancial en los riesgos de efectos adversos que ocurren con concentraciones plasmáticas elevadas.

Ejemplo 5

35

Comprimidos de oxycodona y naloxona

5.1 Preparación de los comprimidos

40 Los comprimidos según la invención se preparan asociando dos principios activos: oxycodona y naloxona.

La naloxona es un antagonista opiáceo, que inhibe la actividad de oxycodona si el comprimido es desviado de su utilización para ser tomado por inyección. Cuando el comprimido se toma en manera usual (ruta oral), la naloxona no ejerce su efecto antagonista ya que es metabolizada rápidamente cuando es ingerida por ruta oral. La razón de oxycodona/naloxona base usada en el contexto de la presente memoria es 4:1.

45

Los comprimidos se producen de la misma manera que en el ejemplo 4 (granulación de oxycodona en un granulador de alto esfuerzo cortante). No se someten a cualquier tratamiento de calor ya sea antes, durante o después de la compresión.

- 5 La fórmula general de los comprimidos así fabricados (lote XCOX 5731) se resume en la tabla 20 a continuación.

Tabla 20

| Materias primas | Mg/tab | (%) |
|--------------------------------|--------|-------|
| Oxycodona granulada | 22,66 | 12,51 |
| Naloxona 2HCl.H ₂ O | 6,10 | 3,37 |
| Kollidon SR® | 75,54 | 41,71 |
| Avicel pH102® | 75,54 | 41,71 |
| Syloid 244 | 0,367 | 0,20 |
| Estearato de magnesio | 0,91 | 0,50 |
| Total | 181,1 | 100,0 |

- 10 Después de la compresión los comprimidos presentan las características físicas proporcionadas en la tabla 21 siguiente.

Tabla 21

| | |
|---------------------------|------------------------|
| Descripción de comprimido | Redondo, plano, blanco |
| Diámetro | 8 mm |
| Grosor | 2,90 mm |
| Peso medio | 175,8 mg |
| Dureza | 315 N |
| Resistencia diametral | 8,6 Mpa |

- 15 Se constata que, según la invención, es posible producir comprimidos con resistencia al aplastamiento muy alta que pueden contener dos principios activos, en particular un agente opiáceo y un agente antagonista que bloquea la acción del último en el caso de administración del comprimido vía ruta intravenosa.

20 5.2 Perfiles de disolución

Las pruebas de disolución se realizan, como en los ejemplos anteriores, bajo las siguientes condiciones: aparato de paleta Tipo II/100 rpm/pH medio 6,8/volumen de medio de disolución: 900 ml/ensayo por espectrofotometría de UV continua a 225 nm/ancho de recipiente: 10 mm.

- 25 El perfil se proporciona en la figura 8.

Se constata que estos comprimidos ultraduros muestran un perfil de liberación retardada (90% del principio activo liberado después de 12 horas).

30 Ejemplo 6

Comprimidos a base de derivados minerales

35 6.1 Preparación de los comprimidos

El objetivo de este ensayo es producir comprimidos en los que los excipientes minerales se usan como ingrediente principal de la matriz de compresión.

- 40 Los comprimidos se preparan a base de oxycodona y fosfato dihidrato de dicalcio (Emcompress®) para reemplazar los excipientes de tipo Kollidon SR® y Avicel PH 102® usados en los ejemplos anteriores.

El procedimiento de preparación es idéntico al descrito en el ejemplo 1 (granulación de oxycodona después de mezclado físico con excipientes en polvo de la mezcla de compresión).

- 45 La fórmula general de fabricación de estos comprimidos (lote XCOX 5723) con una dosis de 20 mg se proporciona en la tabla 22 siguiente.

Tabla 22

| Materias primas | Mg/tabl | (%) |
|---------------------------------|---------|--------|
| Oxicodona granulada (XOXY 5634) | 22,57 | 12,90 |
| Emcompress® | 151,21 | 86,40 |
| Syloid 244FP | 0,35 | 0,20 |
| Estearato de magnesio | 0,88 | 0,50 |
| Total | 175,00 | 100,00 |

5 La mezcla obtenida se comprime como en el ejemplo 1.

Las características físicas de los comprimidos después de la compresión se proporcionan en la tabla 23 siguiente:

Tabla 23

10

| | |
|----------------------------|------------------------|
| Descripción del comprimido | Redondo, plano, blanco |
| Diámetro | 6 mm |
| Grosor | 3,16 mm |
| Masa media | 178,8 mg |
| Dureza | 170 N |
| Resistencia diametral | 5,7 Mpa |

Se constata decir una vez más que la resistencia al aplastamiento obtenida es bien superior a 4 MPa, aún a pesar de que no es necesaria la etapa de calentamiento de la mezcla o de la herramienta de compresión.

15 6.2 Perfil de disolución

Los comprimidos así obtenidos después se colocan en un medio de disolución.

20 Las condiciones de disolución son las siguientes: aparato de paleta Tipo II; velocidad de giro de paleta: 100 rpm; pH medio 6,8; volumen de medio de disolución: 900 ml; UV continuo a 225 nm; recipiente 10 mm.

Los resultados se muestran en la figura 9.

25 Se constata que los comprimidos usando excipientes minerales pueden liberar oxicodona de manera relativamente prolongada en el tiempo.

Ejemplo 8

30 **Pruebas de desviación de uso**

8.1 Pruebas de aplastamiento

35 El objetivo de este ejemplo es determinar la dificultad de romper o triturar para obtener eventualmente un polvo a partir de los comprimidos de oxicodona según la invención, compararlos con los comprimidos de oxicodona de referencia (OxyContin®).

Cuatro medios se seleccionan para poner en práctica esta etapa y se organizan en orden creciente de dificultad:

40 - cuchilla (tipo Opinel®)

- cuchara para café

45 - alicates (tipo alicates múltiple)

- mortero y maja de vidrio (cristalería de laboratorio).

La valoración de la dificultad de aplastamiento se determina en relación a la dureza del comprimido.

50 Las características físicas de los comprimidos de oxicodona sometidos a prueba se proporcionan en la tabla 24.

Tabla 24

| Comprimido sometido a prueba | Grosor | Tamaño | Forma | Masa (mg) | Dureza (N) | Resistencia al aplastamiento (MPa) |
|------------------------------|--------|----------------------------------|----------------|-----------|------------|------------------------------------|
| OxyContin® 20 mg | 3,43 | Diámetro 7,24 mm | Redonda rosa | 135,9 | 105 | 2,7 |
| Invencción (20 mg) | 3,30 | Longitud 11,0 mm ancho 5,5 mm | Oblonga blanca | 175,9 | 467 | 8,8 |

5 La resistencia al aplastamiento de los comprimidos de referencia es 3,3 veces menor que la del comprimido según la invención.

El uso de pinzas permite un triturado desigual de los comprimidos (fragmentos de 1 a 2 mm), para el producto de referencia y para los comprimidos según la invención.

10 Después de la etapa de triturado desigual usando pinzas, el uso de mortero de laboratorio permite un polvo fino en ambos casos. Sin embargo, el uso del mortero en comprimidos según la invención intactos no permite su aplastamiento.

15 La dificultad de aplastamiento observada en cada uno de los tipos de comprimido en relación con la herramienta usada se resume en la tabla 25.

Tabla 25

| | Cuchilla | Cuchara para café | Pinzas | Mortero |
|------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--|
| OxyContin® 20 mg | Corte fácil, disgregación | Aplastamiento fácil | Aplastamiento fácil, disgregación | Aplastamiento muy fácil |
| Invencción 20 mg | Corte difícil, no se aplasta | Aplastamiento imposible | Aplastamiento fácil, disgregación | Aplastamiento imposible (sin corte previo) |

20 El producto de OxyContin® de referencia se aplastar de manera bastante fácil, cualquiera que sea el medio utilizado. Dado que su dureza es baja, tiene una tendencia a disgregarse.

25 Por el contrario, el comprimido según la invención se puede romper solamente con el alicate; una cuchilla solamente logra el corte pero no aplastamiento. Después del corte, los fragmentos se pueden moler en un mortero.

8.2 Pruebas de disolución

30 Un comprimido cortado en 2 usando una cuchilla, y un comprimido triturado bruscamente usando pinzas se someten a una prueba de disolución para análisis de impacto de corte y el molido en el perfil de disolución, comparada con un comprimido intacto. Esta prueba se conduce en el lote XCOX 5726 preparado siguiendo el ejemplo 4, y en el producto de referencia de OxyContin®.

35 El procedimiento de disolución es el siguiente: disolución continua, pH de medio de disolución 6,8, 900 ml de medio por recipiente, método de paleta giratoria, velocidad de giro de paleta: 100 rpm, dosificación: 40 mg de principio activo por recipiente, grosor de recipiente: 10 mm; medición por espectrometría de UV (longitud de onda $\lambda = 225$ nm). Las lecturas se realizan cada 5 minutos durante la primera hora, después cada 15 minutos hasta 24 horas.

40 Los resultados obtenidos para disoluciones en el medio de pH 6,8 se proporcionan en la tabla 26 siguiente y en la figura 11.

Tabla 26

| Tiempo (h) | OxyContin® 20 mg lote 122810 | | | Oxicodona 20 mg XCOX 5726 | | |
|------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Comprimido completo | Comprimido cortado en 2 | Comprimido en fragmentos | Comprimido completo | Comprimido cortado en 2 | Comprimido en fragmentos |
| 0,5 | 35,9 | 50,8 | 61,0 | 1,3 | 8,6 | 26,7 |
| 1 | 47,1 | 62,8 | 73,4 | 3,7 | 15,0 | 36,5 |
| 2 | 60,5 | 75,2 | 85,4 | 10,7 | 28,2 | 51,5 |
| 3 | 69,4 | 82,3 | 91,6 | 17,3 | 39,4 | 62,2 |
| 4 | 76,2 | 87,0 | 95,4 | 24,9 | 49,7 | 70,4 |

| Tiempo (h) | OxyContin® 20 mg lote 122810 | | | Oxicodona 20 mg XCOX 5726 | | |
|------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Comprimido completo | Comprimido cortado en 2 | Comprimido en fragmentos | Comprimido completo | Comprimido cortado en 2 | Comprimido en fragmentos |
| 6 | 86,0 | 92,9 | 99,0 | 41,7 | 64,8 | 81,9 |
| 8 | 92,8 | 96,5 | 100,3 | 55,8 | 75,3 | 88,8 |
| 12 | 100,7 | 99,4 | 100,7 | 75,7 | 88,1 | 95,9 |
| 16 | 103,4 | 100,1 | 100,5 | 87,7 | 94,7 | 99,2 |
| 20 | 103,9 | 99,4 | 99,5 | 95,3 | 98,4 | 100,7 |
| 24 | - | 98,2 | 99,2 | 100,4 | 100,5 | 101,5 |

Se constata que en un medio de pH 6,8, el perfil de disolución del producto de referencia se encuentra próximo al perfil objetivo para el comprimido descubierto, es decir, sin un recubrimiento de liberación prolongada, con lo cual el perfil del comprimido de la invención («QD») es próximo al comprimido de liberación retardada objetivo.

5 El corte en la mitad del comprimido acelera la disolución, y la aceleración se incrementa cuando el comprimido se corta en fragmentos para ambos tipos de comprimidos, haciendo el principio activo más rápidamente disponible para la absorción vía ruta oral.

10 Sin embargo, el perfil de la oxicodona del comprimido «QD» molido según la invención, permanece como perfil retardante.

8.3 Evaluación de extracción del principio activo

15 Los comprimidos sometidos a prueba también se evalúan con respecto a la extracción de su principio activo para inyección.

El solicitante usa el llamado equipo «Stéribox®» disponible en farmacias y destinado a un público toxicómano, para el propósito de prevenir la transmisión de agentes patógenos a través del intercambio de jeringas contaminadas.

20 El Stéribox® contiene:

- dos jeringas de 1 ml,
- 25 - dos vainas de 5 ml de agua para preparación de inyección,
- dos copas llamadas << Stéricup®>>
- dos filtros.

30 La extracción de oxicodona del producto de referencia y del comprimido según la invención se realiza como se expone a continuación en cada lote:

- 35 - 2 pruebas en el comprimido entero,
- 2 pruebas en un comprimido bruscamente triturado con pinzas,
- 2 pruebas en un comprimido según la invención triturado con pinzas y después con mortero y maja, y
- 40 - 2 pruebas en un comprimido de referencia directamente triturado en un mortero.

El medio de extracción probado es el agua suministrada con el Stéribox®, en el volumen disponible máximo (2 ml).

El modo de funcionamiento de la extracción es el descrito en el prospecto de Stéribox®:

- 45 1. introducir la muestra preparada (completa, bruscamente molida o molida) en la copa,
2. introducir 2 ml de agua usando una pipeta graduada,
- 50 3. mezclar usando el émbolo de la jeringa durante 2 minutos,
4. calentar el contenido de la copa con un encendedor durante 1 minuto,
- 55 5. verificar el volumen restante después del calentamiento; el volumen restante es 1,7 ml,

6. filtrar la solución usando el filtro estéril contenido en el Steribox® y previamente colocado en la jeringa. Si es necesario usar una pipeta para colocar la solución de copa en la jeringa,

7. diluir el filtrado en agua para obtener una concentración teórica de principio activo de 20 mg/100 ml,

8. realizar el análisis reemplazando el solvente de extracción por agua para el producto de referencia y el producto de prueba.

Los resultados de los contenidos obtenidos y los rendimientos de extracción para cada una de las pruebas se resumen en la tabla 27 siguiente.

Tabla 27

| | OxyContin 20 mg lote 122810 | | | Oxicodona 20 mg XCOX 5726 | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| | Comprimid o entero | Comprimid o triturado brusca- mente | Comprimid o triturado | Comprimid o entero | Comprimid o triturado brusca- mente | Comprimi do triturado |
| Contenido obtenido mg/cp | 0,37* | 16,3 | 18,4 | 0,25 | 5,8 | 15,2 |
| CV (%) | - | 4,6 | 3,3 | 4,1 | 2,1 | 15,9 |
| Rendimiento | 2-0% | 86,2 % | 97,4% | 1,3% | 30,4% | 79,6% |

* Los resultados se refieren un único ensayo, la segunda prueba siendo turbia, el resultado no se puede usar.

Se constata que el rendimiento de extracción es bajo con un comprimido entero, cualquiera que sea el comprimido utilizado.

Sin embargo, los rendimientos de extracción son más altos para OxyContin® en todas las pruebas. En particular, cuando el comprimido según la invención se tritura bruscamente, libera aproximadamente 5 veces menos principio activo que el producto de referencia usado bajo las mismas condiciones.

Estos resultados muestran que la desviación de uso por ruta intravenosa se puede lograr más fácilmente con comprimidos de OxyContin® que con comprimidos de oxicodona «QD» según la invención.

Una simple pinza basta para obtener buena extracción de OxyContin® con lo cual para los comprimidos de oxicodona «QD» de la invención se requiere una herramienta adicional para lograr el molido eficiente y con lo cual incrementa el rendimiento de extracción. Los comprimidos de la invención por lo tanto son particularmente efectivos para impedir la desviación de uso de fármaco con fines toxicómanos de principios activos opiáceos.

Ejemplo 9

Microcomprimidos de hidromorfona

9.1 Preparación de los comprimidos

En este ejemplo, unos comprimidos no recubiertos, muy duros se producen según la invención, que contienen hidromorfona, un alcaloide derivado de morfina que tiene acción analgésica poderosa, usado para tratar dolor y por tanto susceptible de ser desviado con fines toxicómanos.

Unos microcomprimidos de 3 mm en diámetro se preparan con una dosis de 3 mg de hidromorfona.

9.1.1 Preparación de los ingredientes

La composición de los comprimidos se resume en la tabla 28 a continuación.

Tabla 28

| Ingredientes | Porcentaje (%) | Masa (mg/comprimido) |
|-----------------------|----------------|----------------------|
| Hidromorfona HCl | 12 | 3 |
| Kollidon® SR | 50 | 12,5 |
| Avicel® PH102 | 36 | 9 |
| Sílice | 1 | 0,25 |
| Estearato de magnesio | 1 | 0,25 |

| Ingredientes | Porcentaje (%) | Masa (mg/comprimido) |
|--------------|----------------|----------------------|
| Total | 100,00 | 25,00 mg |

9.1.2 Compresión

La hidromorfona primero se mezcla con los excipientes que forman la mezcla de compresión (Avicel PH102, Kollidon® SR y sílice) después de la etapa de clasificación destinada a eliminar partículas de gran tamaño y otros agregados. El mezclado usa un procedimiento en seco en un mezclador convencional (Mezclador V) durante 20 minutos. El estearato de magnesio en polvo después se añade a la mezcla y el total se mezcla nuevamente durante 2 a 5 minutos. La compresión de la mezcla final obtenida se obtiene por compresión directa de la mezcla en una prensa giratoria Sviac RT6, de 6 estaciones, usando punzones cóncavos extraprofundos de 3 mm en diámetro. La fuerza de compresión aplicada es 17,8 KN.

Las características de los comprimidos resultantes se proporcionan en la tabla 29 siguiente.

Tabla 29

| | |
|------------------------------------|------------|
| Número de lote de comprimidos | RD1095L1C1 |
| Masa media (mg) | 23,8 mg |
| Grosor (mm) | 3,47 |
| Dureza (N) | 108 N |
| Resistencia al aplastamiento (MPa) | 6,6 Mpa |
| Friabilidad (%) | 0,0 |

La dureza de los comprimidos obtenidos es superior a 108 N, es decir una resistencia al aplastamiento superior a 6,8 MPa y con una friabilidad nula.

9.1.3 Perfil de disolución

El perfil de disolución de los comprimidos preparados de esta manera se mide 12 horas mediante espectrofotometría de UV bajo tres condiciones:

- sin alcohol en medio de HCl 0,1N,
- con 20% de alcohol en medio de HCl 0,1N,
- con 40% de alcohol en medio de HCl 0,1N.

Las condiciones de disolución son las siguientes:

Aparato de paleta Tipo II; velocidad de rotación de paleta: 100 rpm; volumen de medio de disolución: 500 ml; 37°C; filtro 45 µm, muestreo automático (circuito cerrado) en tiempos de muestreo de 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180 y 240 minutos. Análisis de UV a 280 nm con celdas de 1,0 cm; 10 comprimidos de hidromorfona se depositan en cada recipiente (equivalente a 30 mg/recipiente).

Los resultados de disolución se proporcionan en la figura 12.

Se constata que en todos los casos los comprimidos según la invención, muestran un perfil retardado que no se modifica a través de la presencia de etanol en el medio de disolución.

Los comprimidos de hidromorfona según la invención presentan así tanto una excelente resistencia al aplastamiento como una buena resistencia al alcohol. Por lo tanto son totalmente adecuados para principios activos que se pueden someter al mal uso accidental o a una desviación de uso de manera voluntaria.

Ejemplo 10

Comprimidos de sulfato de morfina

En este ejemplo, unos comprimidos no recubiertos, ultraduros que contienen sulfato de morfina se preparan, y su resistencia al alcohol presente en el medio de disolución se compara con la de una formulación de sulfato de morfina vendida comercialmente bajo la marca registrada Avinza®. Los comprimidos de la invención presentan una dosis de 30 mg.

10.1.1 Formulación

Se preparan inicialmente microgránulos de sulfato de morfina montados sobre unas partículas neutras de un tamaño de 500 a 600 µm usando un agente de aglutinante: HPMC.

Estos microgránulos entonces se muelen en un mortero para obtener un tamaño de partícula fina que permite un mezclado homogéneo. Este molido entonces se mezcla con los excipientes de compresión para obtener la mezcla que se puede usar para producir los comprimidos ultraduros de la invención. El tipo y la proporción de cada excipiente se resumen en la tabla 30.

Tabla 30

| Número de lote | NP062M2L1 | |
|--|----------------|----------------------|
| Ingredientes | Porcentaje (%) | Masa (mg/comprimido) |
| Microgránulos molidos de sulfato de morfina (lote NP062M2) | 19,98 | 72,927 |
| Kollidon® | 39,74 | 145,05 |
| Avicel® PH101 | 39,58 | 144,47 |
| Syloid® 244 | 0,20 | 0,73 |
| Estearato de magnesio | 0,50 | 1,825 |
| Total | 100,00 | 365,00 |

10.1.2 Compresión

La compresión de la mezcla final obtenida se lleva a cabo en una prensa de comprimidos (PR-12, Sviac) usando punzones redondos de 10 mm en diámetro y una fuerza de compresión de 26.1 kN.

Las características de los comprimidos así obtenidos se proporcionan en la tabla 31 siguiente.

Cuadro 31

| Número de lote de los comprimidos | NP062M2L1C1 |
|------------------------------------|-----------------|
| Masa (mg) | 365 |
| Forma | Redonda y plana |
| Diámetro (mm) | 10 |
| Grosor (mm) | 3,7 |
| Dureza (N) | > 343,23 |
| Resistencia al aplastamiento (MPa) | > 5,9 |
| Friabilidad (%) | 0,00 |

Los comprimidos obtenidos presentan una dureza superior a 343 N es decir, una resistencia al aplastamiento superior a 5,9 MPa y cero friabilidad.

10.1.3 Perfiles de disolución

El perfil de disolución de los comprimidos preparados según la invención se mide 12 horas por espectrofotometría de UV a pH 6,8 bajo tres condiciones:

- a) sin alcohol en el medio,
- b) con 20% de alcohol en el medio,
- c) con 40% de alcohol en el medio.

Las condiciones de disolución son las siguientes: aparato de paleta giratoria; volumen de medio de disolución: 500 ml; velocidad de giro de paleta = 100 rpm, un comprimido de 30 mg por recipiente.

Los resultados de disolución se presentan en la figura 13.

Se constata que en todos los casos los comprimidos según la invención presentan un perfil retardado que no es afectado por la presencia de etanol en el medio de disolución. Estos comprimidos por lo tanto presentan una mejor resistencia al alcohol, confiriendo una ventaja distinta a los comprimidos según la invención sobre otros comprimidos de sulfato de morfina de liberación retardada, disponibles comercialmente.

Las pruebas de disolución comparativas se realizan en comprimidos preparados según la invención y en comprimidos de sulfato de morfina disponibles comercialmente (Avinza®). El método de disolución usado es el mismo que el descrito anteriormente, con la sola excepción de que el medio de disolución es un medio de HCl 0,1N.

ES 2 609 469 T3

Se prueban dos condiciones: medio de HCl 0,1N en presencia de 20% de etanol (A) y medio de HCl 0,1N en presencia de 40% de etanol (B).

Los resultados de disolución se muestran en las figuras 14A y 14B.

- 5 El producto comercial presenta un perfil de disolución muy rápido y no es una forma retardada. Además, presenta una baja tolerancia al alcohol ya que la velocidad de disolución incrementa con la cantidad de alcohol presente en el medio.
- 10 Por el contrario, la velocidad de disolución del comprimido según la invención no se modifica por la presencia de alcohol en el medio.

REIVINDICACIONES

1. Comprimidos matriciales insolubles en agua que pueden liberar uno o más principios activos en el organismo de manera prolongada en el tiempo y que comprenden por lo menos un principio activo que puede experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos dispersado dentro de una matriz de compresión, estando dicha matriz constituida por una mezcla de celulosa microcristalina y [de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20)], caracterizados por que:
- dicho principio activo representa 10 a 50% en peso del peso total del comprimido,
 - dicha matriz de compresión representa 50 a 98% en peso del peso total de dicho comprimido, ventajosamente 85 a 95%,
 - dicha mezcla de celulosa microcristalina y [de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20)] representa 40 a 100%, ventajosamente 50 a 90% en peso del peso total de la matriz, y obtenidos aplicando las fuerzas de compresión comprendidas entre 10 kN y 160 kN.
2. Comprimidos matriciales según la reivindicación 1, caracterizados por que ni la mezcla para compresión, ni los útiles de compresión se someten a una etapa de calentamiento antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.
3. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que dicho o dichos principios activos se seleccionan de entre el grupo que comprende psicotrópicos, neurolépticos, tranquilizantes, hipnóticos, analgésicos y ansiolíticos.
4. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que dichos principios activos pertenecen al grupo que comprende morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, tramadol, metadona, codeína, fentanilo y buprenorfina, sus sales y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
5. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados por que dicha matriz de compresión comprende además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende agentes antiadherentes, agentes que pueden mejorar la cohesión de los comprimidos durante la compresión, agentes de carga, lubricantes, plastificantes, agentes de relleno, edulcorantes y colorantes.
6. Comprimidos matriciales según la reivindicación 5, caracterizados por que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable representa de 0,1 a 10% en peso del peso total de la matriz de compresión, preferentemente de 0,5 a 5% en peso.
7. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que dicha matriz de compresión comprende además por lo menos una o más de las sustancias (a) a (f) siguientes o su mezcla:
- a) una sustancia que irrita las vías nasales y/o faríngeas,
 - b) un agente que aumenta la viscosidad que permite la formación de un gel cuando el comprimido se disuelve en un mínimo de agua,
 - c) una sustancia emética,
 - d) un colorante aversivo,
 - e) una sustancia con sabor amargo,
 - f) un antagonista del o de los principio(s) activo(s) que puede(n) experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos.
8. Comprimidos matriciales según la reivindicación 7, caracterizados por que el agente antagonista de dicho o dichos principios activos que pueden experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos es la naloxona o la naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados por que comprenden un recubrimiento externo.
10. Comprimidos matriciales según la reivindicación 9, caracterizados por que dicho recubrimiento externo está constituido por al menos un polímero retardante seleccionado ventajosamente de entre el grupo que comprende los derivados de etilcelulosa y los polímeros metacrílicos.
11. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados por que dicha matriz

está constituida por una mezcla de celulosa microcristalina y [de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20)] en la proporción (1:1) y por que dichos principios activos que pueden experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos pertenecen al grupo de los analgésicos.

5 12. Comprimidos matriciales según la reivindicación 11, caracterizados por que presentan un recubrimiento externo constituido por etilcelulosa.

10 13. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por que pueden liberar el principio activo que puede experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos durante un periodo superior a 12 horas.

15 14. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados por que pueden liberar el principio activo que puede experimentar una desviación de uso con fines toxicómanos durante un periodo superior a 20 horas.

20 15. Comprimidos matriciales a base de oxicodona según la reivindicación 11, caracterizados por que presentan un perfil plasmático tras una administración única a un humano, de manera que la razón de la C_{max} observada tras la administración de dichos comprimidos a la C_{max} observada tras la administración de comprimidos de OxyContin® de liberación prolongada («*Oxycontin® extended release*») de la misma dosis no supere 0,7.

25 16. Comprimidos matriciales a base de oxicodona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizados por que presentan un perfil plasmático tras una administración única a un humano, de manera que la razón de AUC_∞ observada para dichos comprimidos a la AUC_∞ observada para los comprimidos de OxyContin® de liberación prolongada («*Oxycontin® extended release*») de la misma dosis está comprendida en el intervalo de 80 a 125%.

30 17. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizados por que se pueden administrar una vez al día.

35 18. Procedimiento de fabricación de comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- mezclar el o los principios activos con el o los excipientes de la matriz de compresión,
- granular opcionalmente y
- comprimir dicha mezcla,

estando las fuerzas de compresión aplicadas comprendidas entre 10 kN y 160 kN.

40 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado por que la etapa de compresión se realiza sin que la mezcla para compresión o los útiles de compresión se sometan a una etapa de calentamiento antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

45 20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, caracterizado por que comprende además una etapa de recubrimiento de dicho comprimido matricial.

50 21. Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado por que comprende además una etapa de curado de dicho recubrimiento externo.

55 22. Composición farmacéutica en forma de comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su utilización como medicamento.

60 23. Comprimidos matriciales insolubles en agua que pueden liberar oxicodona de manera prolongada en el tiempo y que comprenden 19,83% en peso del peso total del comprimido, de oxicodona dispersada dentro de una matriz de compresión, estando dicha matriz constituida por:

- 99,13% de una mezcla de celulosa microcristalina y [de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20)], en peso del peso total de la matriz,
- 0,25% de sílice precipitada, en peso del peso total de la matriz, y
- 0,62% de estearato de magnesio, en peso del peso total de la matriz,

caracterizados por que dicha matriz de compresión representa 80,17% en peso del peso total del comprimido, y caracterizados por que dichos comprimidos son obtenidos por aplicación de una fuerza de compresión de 35 kN.

Figura 1

Perfiles de disolución a pH 6,8 de comprimidos de oxicodona HCl de 40 mg sin cubierta pelicular, obtenidos según el ejemplo 1,

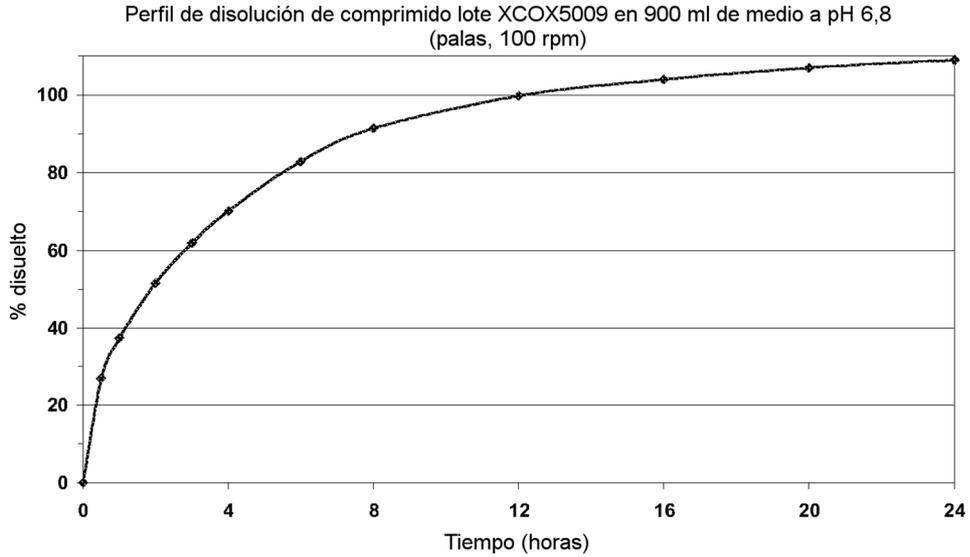


Figura 2

Perfiles de disolución a pH 6,8 de comprimidos de oxicodona HCl de 40 mg sin cubierta pelicular, obtenidos según el ejemplo 2,

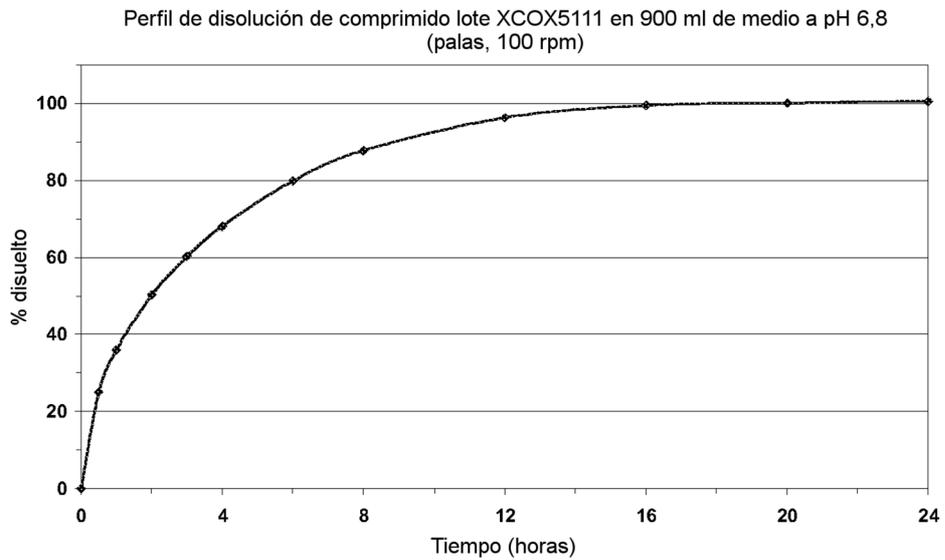


Figura 3

Perfil de disolución a pH 6,8 de comprimidos según el ejemplo 2, con cubierta pelicular con una capa de etilcelulosa EC30 D y que han experimentado una etapa de maduración

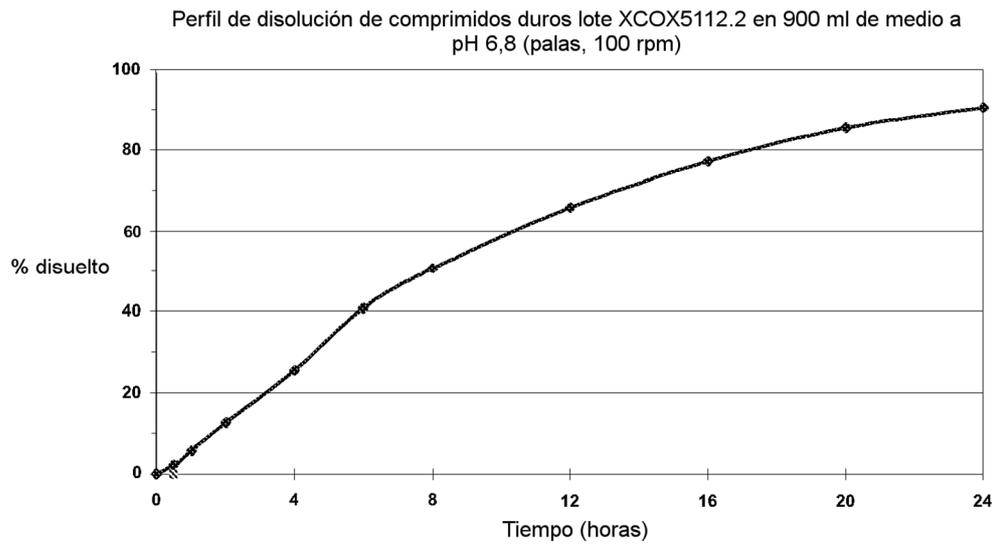


Figura 4

Perfiles de disolución comparativos de comprimidos matriciales de oxicodona según la invención en un medio HCl 0,1 N desprovisto de etanol y en un medio HCl 0,1 N que comprende 40% de etanol

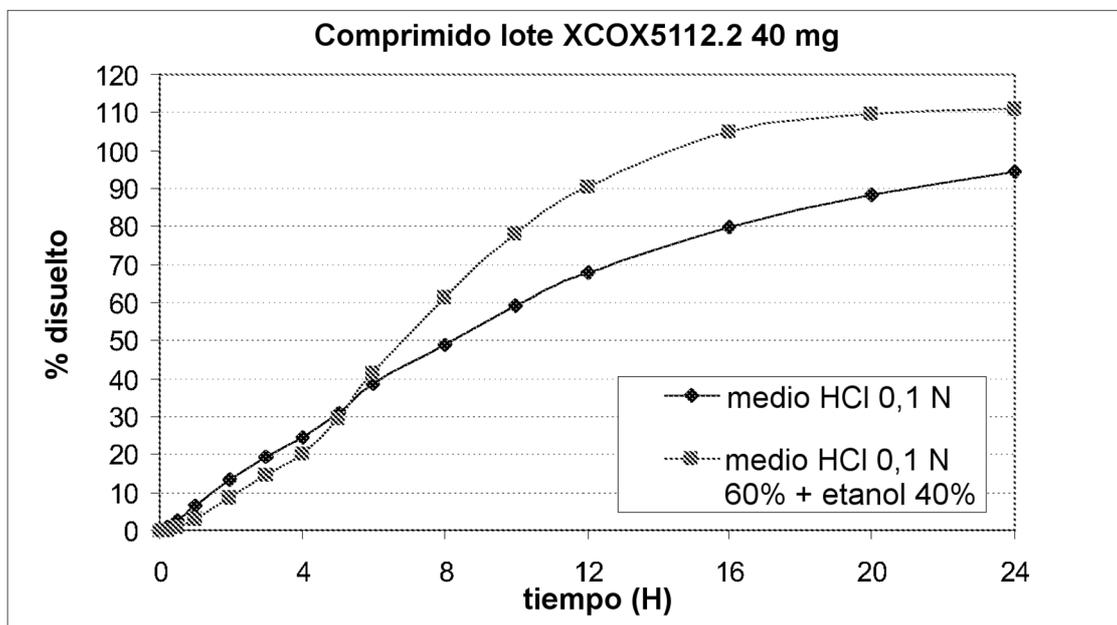


Figura 5

Perfiles de disolución de comprimidos matriciales de oxycodona según la invención en dos medios de disolución de pH diferentes (1,2 y 6,8)

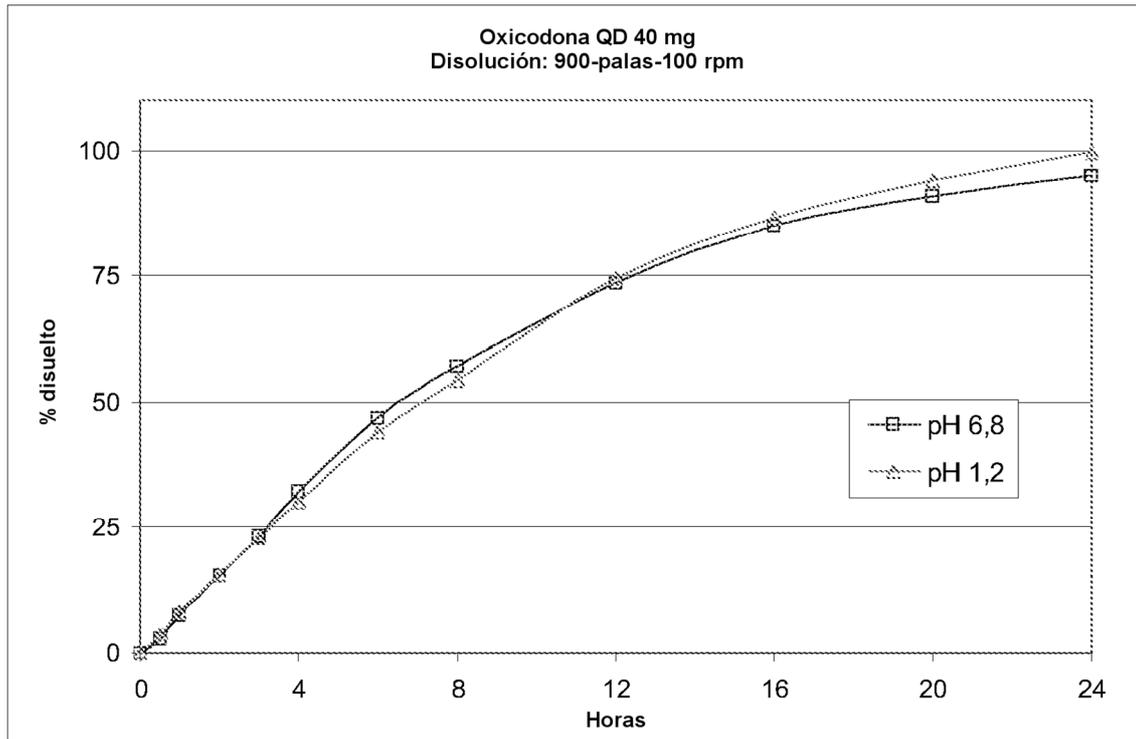


Figura 6

Perfiles de disolución en 24 horas de comprimidos de oxicodona dosificados a 40 mg según la invención después de un periodo de almacenaje en blísteres alu/alu en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses.

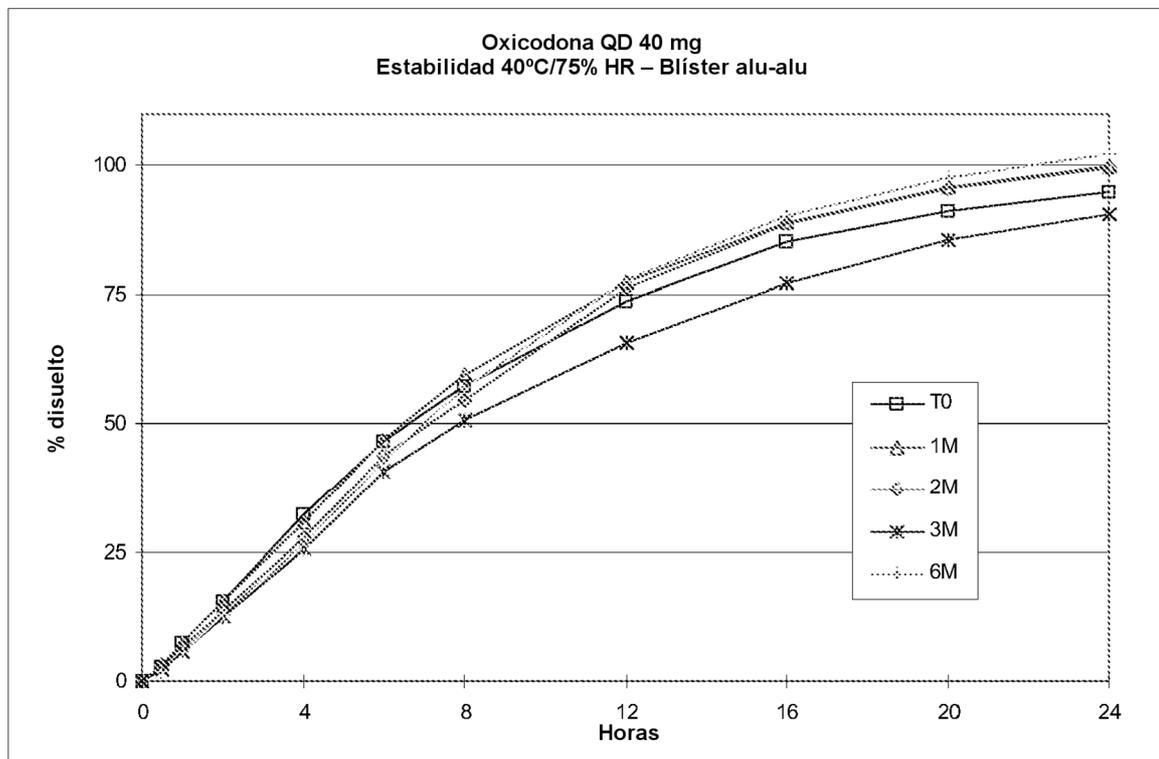


Figura 7

Perfiles de disolución en 24 horas de comprimidos de oxycodona dosificados a 20 mg según la invención después de un periodo de almacenaje en botellas HDPE con un deshidratante en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

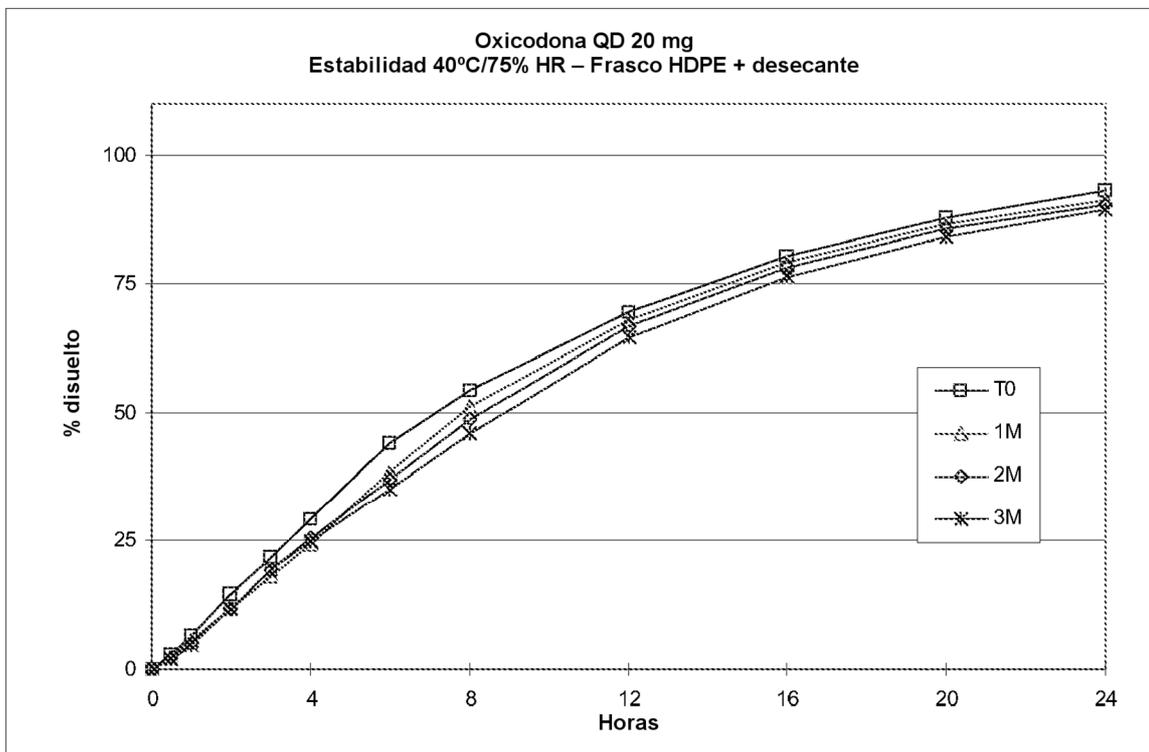


Figura 8

Perfiles plasmáticos de oxycodona tras la administración única de comprimidos de oxycodona dosificados a 40 mg según la invención y de comprimidos de oxycodona del producto de referencia Oxycontin®, dosificados a 40 mg

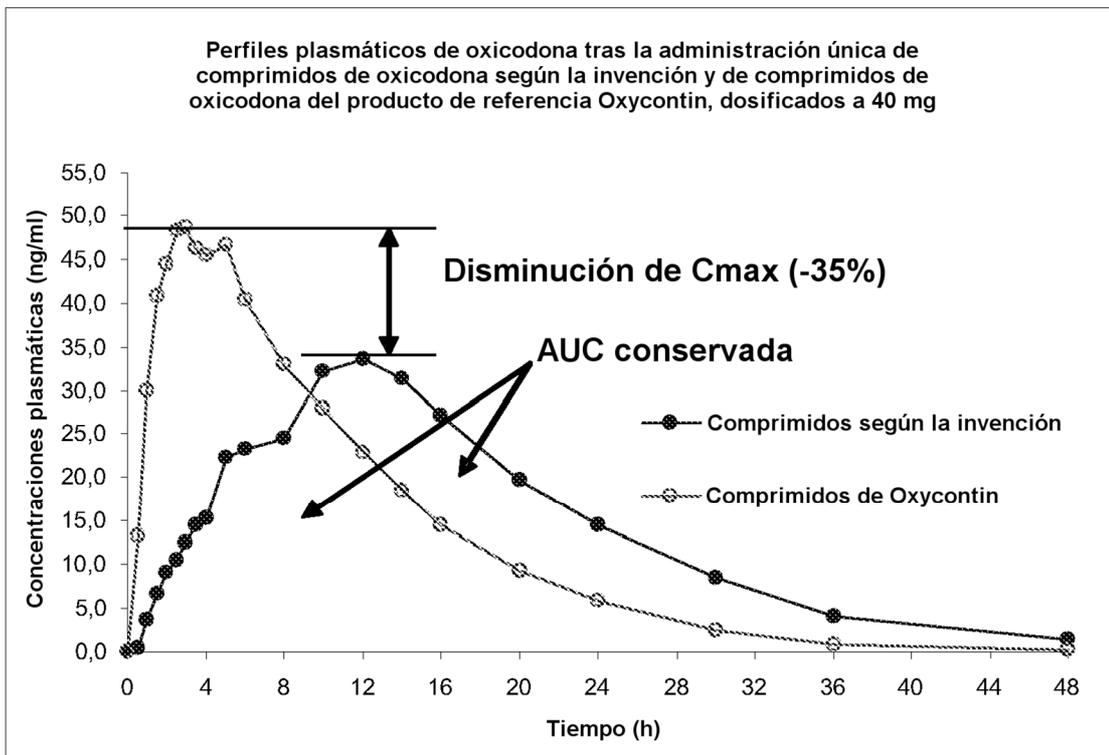


Figura 9

Perfil de disolución en 24 horas de comprimidos no recubiertos ultraduros de oxicodona y de naloxona a un pH 6,8.

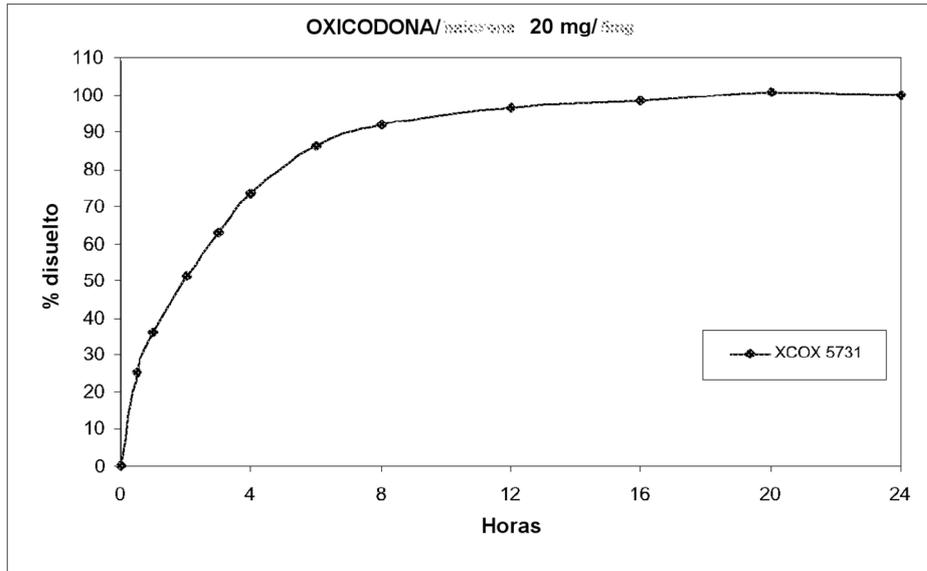


Figura 10

Perfiles de disolución en 10 horas de comprimidos no recubiertos ultraduros de oxicodona que comprenden una matriz a base de excipientes minerales dosificados a 20 mg a un pH 6,8.

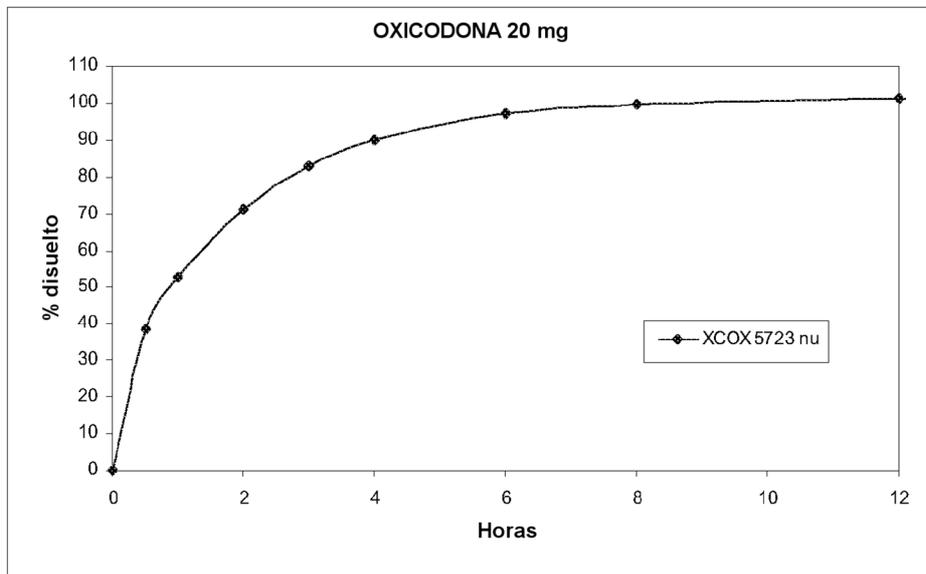


Figura 11

Perfiles de disolución de comprimidos según la invención («QD») y de comprimidos del producto de referencia Oxycontin® (ref) a un pH 6,8, para los comprimidos enteros, cortados en dos o molidos («en fragmentos»)

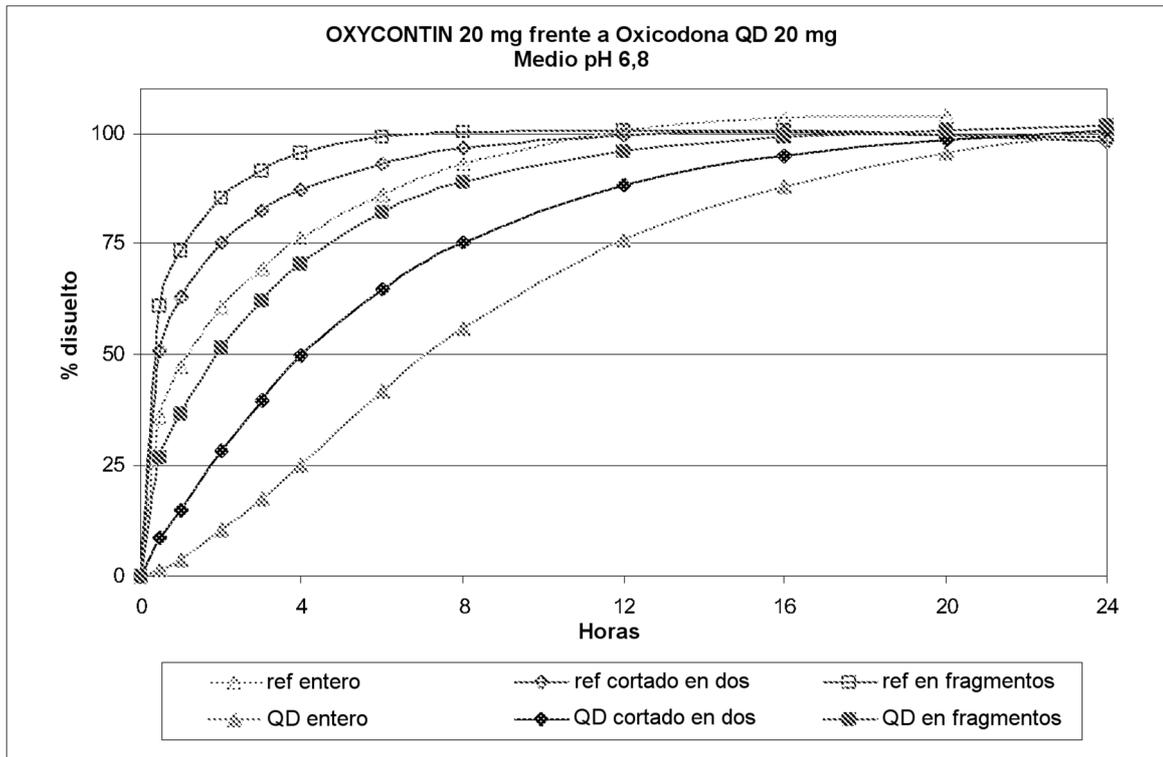


Figura 12

Perfil de disolución de microgránulos de hidromorfona en medio acuoso (HCl 0,1 N) en tres condiciones: sin etanol, en presencia de 20% de etanol y en presencia de 40% de etanol durante 4 horas

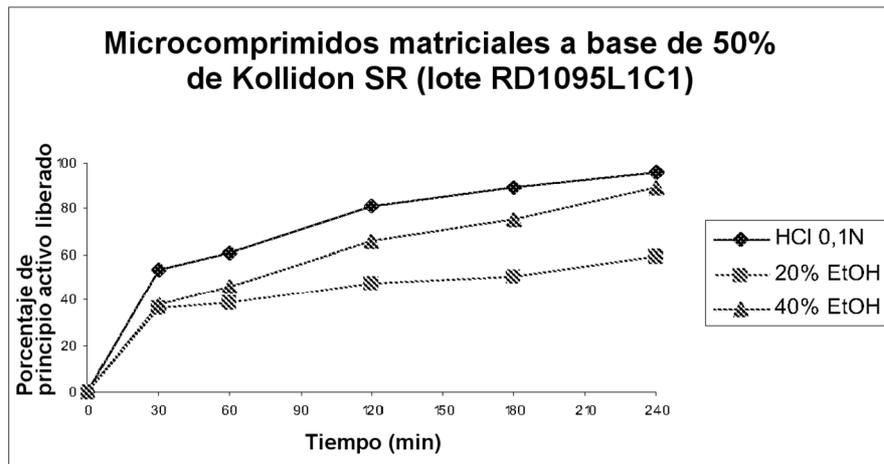


Figura 13

Perfil de disolución de microgránulos de sulfato de morfina en un medio de disolución a un pH 6,8 sin etanol, un pH 6,8 en presencia de 20% de etanol y a un pH 6,8 en presencia de 40% de etanol durante 12 horas

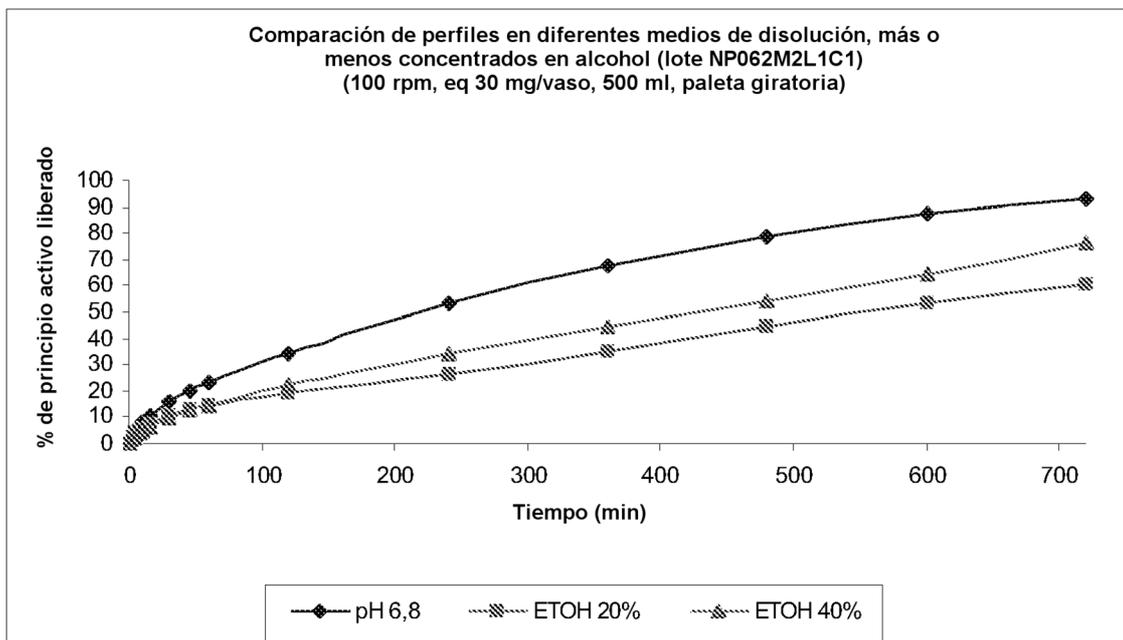
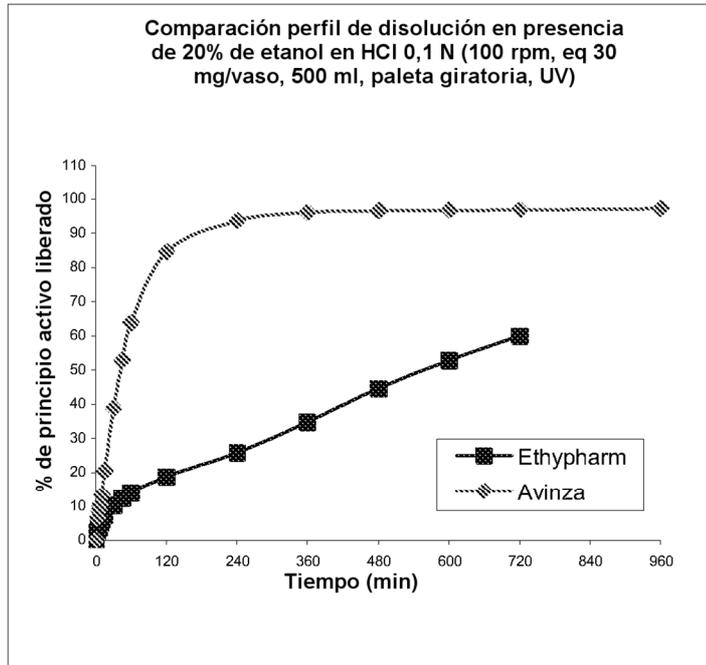


Figura 14

Pruebas de disolución comparativas entre los comprimidos ultraduros de sulfato de morfina según la invención y los comprimidos de sulfato de morfina comerciales (Avinza®)

- A) 20% de etanol en un medio de etanol en un medio HCl 0,1 N;
- B) 40% de etanol en un medio HCl 0,1 N

A)



B)

