

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 695**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2007 PCT/EP2007/051969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2007 WO07099154**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2007 E 07726575 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2010157**

54 Título: **Comprimidos de oxícodona resistentes al aplastamiento destinados a evitar el uso incorrecto involuntario y la desviación ilícita de uso**

30 Prioridad:

**01.03.2006 FR 0601842**

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

**21.04.2017**

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, JOHNATAN y  
OURY, PASCAL**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 609 695 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 de oxycodona resistentes al aplastamiento destinados a evitar el uso incorrecto involuntario y la desviación ilícita de uso.

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

10 Estos comprimidos matriciales irrompibles en condiciones habituales, no friables e insolubles en medio acuoso son particularmente interesantes como depósitos de agentes psicotrópicos ya que permiten reducir, incluso impedir, las utilizaciones desviadas de estos productos con fines de drogadicción, mediante trituración, disolución e inyección o mediante trituración e inhalación.

15 La presente invención se refiere además al procedimiento de obtención de dichos comprimidos, así como a su utilización para la administración oral prolongada de principios activos y en particular de principios activos psicotrópicos.

20 En el caso de comprimidos de agentes opiáceos de liberación prolongada, y en particular la oxycodona, el fenómeno de uso incorrecto involuntario puede presentar varios aspectos. En primer lugar, puede tratarse del hecho de que no se respetan las condiciones de administración. En efecto, sucede que el paciente mastica accidentalmente el comprimido destinado a tragarse. Las consecuencias de una destrucción parcial o total del comprimido cuya estructura está destinada a ralentizar la liberación del principio activo pueden resultar peligrosas, incluso mortales, para el paciente (pudiendo conducir la dosificación excesiva a una sobredosis). Por ello, por ejemplo, el prospecto del medicamento Oxycontin<sup>®</sup> LP precisa que “Los comprimidos deben tragarse sin morderse”.

25 Por otro lado, también se ha observado el uso incorrecto no intencionado de medicamentos a base de oxycodona de liberación prolongada cuando el paciente ingiere simultáneamente o de manera próxima en el tiempo el medicamento con una gran dosis de alcohol.

30 En efecto, se ha observado con una forma de retardo de hidromorfona que la presencia de alcohol en el estómago alteraba la capa de excipientes responsables de la liberación prolongada del principio activo, conduciendo a la liberación en el organismo de una cantidad importante de activo (“*dose-dumping*”), responsable, una vez más, de una dosificación excesiva peligrosa.

35 Por tanto, el prospecto de Oxycontin<sup>®</sup> LP menciona por ejemplo, en la lista de las contraindicaciones, que debe prohibirse la ingestión de alcohol con este medicamento. Asimismo, en los Estados Unidos, la FDA (“Food and Drug Administration”) advierte seriamente a los pacientes tratados con Oxycontin<sup>®</sup> contra la absorción de bebidas alcohólicas durante su tratamiento (véase concretamente: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/Oxycontin/Oxycontin-qa.htm>).

40 Por tanto, existe una auténtica necesidad de prevenir este tipo de uso incorrecto accidental para aumentar la seguridad del paciente, al tiempo que se conserve una vía de administración simple y cómoda (vía oral).

45 Desde la aparición en el mercado farmacéutico francés en 1990 de tratamientos de sustitución a los fármacos opiáceos en forma de comprimidos sublinguales (Temgésic<sup>®</sup>) inicialmente acondicionados en forma inyectable, se ha constatado una amplificación del fenómeno de desviación de determinados principios activos psicotrópicos por la población de toxicómanos.

50 Se habla de desviación de uso o de uso incorrecto voluntario (o incluso, según el término inglés, de “*drug-abuse*”) para calificar a la utilización desviada con fines de drogadicción de determinados medicamentos, en particular de determinados agentes psicotrópicos o estupefacientes, tales como los opioides o sus derivados utilizados en medicina terapéutica en el tratamiento de los dolores intensos o en el tratamiento de la adicción a los fármacos opiáceos.

55 La desviación de uso por vía parenteral/pernasal de principios activos con efecto retardante normalmente destinados a la vía oral permite al toxicómano experimentar inmediatamente tras la administración los efectos psicotrópicos acumulados de la dosis total de principio activo presente en la formulación inicial.

60 Así, en el caso particular de la buprenorfina, analgésico opioide inicialmente comercializado con el nombre registrado Temgésic<sup>®</sup> como tratamiento de sustitución destinado a los toxicómanos, se estima que del 25% al 30% de los tratamientos comercializados se desvían para un uso por vía parenteral o nasal. Sucede lo mismo para la especialidad Subutex<sup>®</sup> (comprimidos de buprenorfina sublingual de alta dosificación de Schering-Plough) utilizada oficialmente como tratamiento de sustitución en varias decenas de miles de toxicómanos adictos a los opiáceos, para la que se estima que el 34% de los consumidores la desvían administrándosela por vía inyectable y aproximadamente el 30% por vía nasal.

65

Ahora bien, el fenómeno de uso incorrecto voluntario también se observa para especialidades destinadas al tratamiento de los dolores intensos, tales como el sulfato de morfina (Skenan<sup>®</sup>) y la oxiconona por ejemplo (Moscontin<sup>®</sup>, Oxycontin<sup>®</sup> LP) o de los dolores moderados (Neocodion<sup>®</sup>). Estas formas de liberación prolongada contienen cantidades importantes de opioides destinadas a limitar los dolores durante periodos prolongados y la desviación de uso provoca entonces la puesta a disposición masiva de una cantidad elevada de derivados morfínicos.

La desviación de uso también afecta a otras clases terapéuticas, en particular las benzodiazepinas (Rohypnol<sup>®</sup>) y, a menor escala, determinados tratamientos neurológicos (Artane<sup>®</sup>, medicamento contra el Parkinson).

Así, estos tratamientos terapéuticos o de sustitución, algunas veces accesibles con simple receta y cuya posología puede alcanzar una decena de comprimidos al día, son propensos a dos modos principales de desviación de uso: una administración parenteral (inyección) y una administración pernasal (inhalación).

En el caso de una desviación de uso mediante inyección el comprimido o la cápsula que contiene los principios activos de interés se reduce para dar un polvo fino con ayuda de todos los medios posibles a la disposición del toxicómano, concretamente con ayuda de un mortero o de un mechero, incluso mediante simple masticación o mordiendo el comprimido. El polvo grueso obtenido, que contiene necesariamente los excipientes inicialmente presentes en la forma galénica, puede entonces disolverse en un pequeño volumen de líquido (algunos mililitros) algunas veces previamente calentado y/o al que se añade ácido en el caso de determinados principios activos presentes en su forma básica (heroína marrón, morfina básica). A continuación puede filtrarse brevemente el líquido, para limitar la introducción en la sangre de partículas gruesas, con ayuda de un filtro de cigarrillo, por ejemplo, antes de inyectarse por vía intravenosa.

En este caso, el principio activo está entonces inmediatamente disponible en la sangre, ya que ningún excipiente puede retardar ya su liberación, proporcionando el efecto psicotrópico inmediato buscado por el toxicómano.

La desviación de uso mediante inhalación también consiste en triturar la forma galénica hasta la obtención de un polvo suficientemente fino para hacer que el principio activo sea accesible para los microvasos de la mucosa intranasal. Una vez más, la acción de los excipientes retardantes previstos para una administración oral es totalmente ineficaz y puede producirse el efecto psicotrópico inmediato esperado.

La desviación de uso viene acompañada además de numerosos riesgos sanitarios directamente vinculados con la inyección o la inhalación de los excipientes y de los residuos de trituración no purificados, poco o mal filtrados y no estériles. En efecto, recientes estudios notifican que determinados comprimidos sometidos a desviación se disuelven algunas veces directamente en la jeringa, después se inyectan, sin ninguna filtración previa, siendo esta práctica directamente responsable de numerosos fallecimientos por embolia pulmonar. Además, la adición de ácidos en formas líquidas no estériles (zumo de limón) a los residuos de trituración también es responsable de la transmisión de patologías bacterianas y micóticas (candidiasis).

Estas prácticas aumentan de este modo los riesgos ya elevados de transmisiones virales y bacterianas y de complicaciones de tipo dermatológico (abscesos, necrosis) vinculados con la inyección parenteral propiamente dicha. Por otro lado, en el caso de la inyección de comprimidos de Subutex<sup>®</sup>, la presencia de almidón de maíz en la fórmula de los comprimidos es responsable de la aparición de edemas debidos a este excipiente que, una vez inyectado, se acumula en las redes linfáticas y venosas, lo cual conlleva un hinchamiento de las extremidades inferiores.

Para limitar estos problemas, un enfoque consiste en asociar el principio activo en una misma forma galénica que un agente que puede limitar su efecto psicotrópico cuando se administra la formulación por vía parenteral.

Es el caso por ejemplo de las formulaciones que combinan la metadona y la naloxona inicialmente descritas en las patentes US n° 3.966.940 y US n° 3.773.955.

Este concepto antidesviación de uso se retomó en el caso particular de la buprenorfina. Así, el patente EP 0 185 472 describe una formulación oral de buprenorfina que también contiene una dosis eficaz de naloxona, que actúa como antagonista competitivo a nivel de los receptores morfínicos. Al tener la naloxona muy poca biodisponibilidad por vía oral, obstaculiza poco la acción analgésica de la buprenorfina cuando se administra el medicamento de manera convencional por vía oral. En cambio, cuando se somete a la desviación de uso por vía parenteral, la naloxona está entonces totalmente disponible e inhibe la acción analgésica de la buprenorfina. No obstante, en este tipo de asociaciones químicas, la formulación galénica oral sigue pudiendo triturarse y siendo soluble en medio acuoso.

Por otro lado se describió una formulación sublingual que asocia naltrexona y buprenorfina en la patente EP 0 319 243. Una asociación de este tipo permite concretamente aumentar el efecto antagonista de la naltrexona con respecto a los opiáceos, al tiempo que proporciona al consumidor una sensación analgésica no euforizante aunque se someta la composición a la desviación por vía parenteral. Por tanto, este tipo de formulación es poco atractiva para el toxicómano y permite frenar el fenómeno de uso incorrecto voluntario. No obstante, este enfoque

pasa necesariamente por la administración conjunta de dos principios activos, lo cual conlleva un aumento del coste de producción y del precio de venta del medicamento.

5 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 galénica en la que el opioide y el antagonista están interdispersados de tal manera que el antagonista queda "secuestrado" en un compartimento que le impide liberarse cuando el medicamento se toma de manera normal, por vía oral. En cambio, en caso de intento de desviación mediante trituración, la alteración de la estructura conlleva la mezcla de los dos agentes activos, conduciendo a una inhibición del efecto psicotrópico buscado.

10 En este enfoque, la forma galénica desempeña un papel preponderante con respecto a la desviación, no obstante, una vez más, se necesita la asociación química de dos compuestos, lo que conlleva un procedimiento de fabricación complejo y un coste de producción elevado.

15 Por otro lado, la solicitud de patente US nº 2003/0068392 describe una forma farmacéutica en la que el agente opioide está asociado no solamente a un antagonista, sino también con un agente irritante secuestrado en un compartimento cerrado. La alteración voluntaria de la forma farmacéutica conlleva inevitablemente la liberación del agente irritante. Esta forma necesita por tanto la asociación de tres agentes activos, y la creación de zonas compartimentadas, lo cual hace que su fabricación sea compleja y más costosa que una forma galénica simple como un comprimido.

20 Otras empresas han puesto a punto sistemas galénicos en los que el opioide o la sustancia propensa a la desviación no están asociados con un antagonista. Así, la solicitud de patente US 2005/0281748 enseña la fabricación de una forma farmacéutica oral en la que el agente opioide de interés se modifica de manera que se aumenta su lipofilia, formando una sal entre el principio activo y uno o varios ácidos grasos.

25 Esta forma galénica permite la administración prolongada del principio activo cuando éste se toma por vía oral, ya que las enzimas del jugo digestivo degradan progresivamente los grupos de ácido graso, liberando el principio activo a medida que se degradan.

30 En cambio, una alteración física de la forma galénica libera micropartículas de principio activo recubiertas con una capa insoluble que impide la liberación inmediata del principio activo en medio acuoso. Una formulación de este tipo necesita una transformación química del principio activo.

35 La solicitud de patente US nº 2003/0118641 describe una forma oral de opioide de liberación prolongada en la que el agente activo opioide está asociado con una matriz polimérica hidrófila y una resina catiónica. Al portar la resina cargas opuestas a la del agente activo, se une a este último en el interior la matriz polimérica, impidiendo su extracción.

40 Un soporte galénico de este tipo hace que el compuesto activo no sea separable de los excipientes responsables de su liberación prolongada en el organismo, ni siquiera con ayuda de los principales disolventes comercialmente disponibles (agua caliente, alcohol, vinagre, agua oxigenada, etc...).

45 Determinadas empresas han puesto a punto sistemas galénicos a base de geles. Así, las empresas Pain Therapeutics Inc. y Durect utilizan un gel biodegradable administrable por vía oral o parenteral constituido por un agente de alta viscosidad, el acetato-isobutirato de sacarosa ("Sucrose Acetate Iso Butyrate" o SAIB). Este gel permite una liberación prolongada en el tiempo de un agente opioide, la oxicodona. Este tipo de gel, que es el objeto de las patentes US nº 5.747.058 y US nº 6.413.536, conserva su capacidad de liberar el principio activo de manera controlada a lo largo de periodos de 12 a 24 horas, incluso cuando las cápsulas que los contienen se alteran o se someten a trituración. El principal interés de estas formas galénicas se basa en el hecho de que la oxicodona no puede extraerse de su soporte gelificado, y tampoco puede inyectarse por vía parenteral debido a la viscosidad demasiado elevada de estas formulaciones (producto Remoxy<sup>®</sup> que utiliza las tecnologías ORADUR<sup>®</sup> y SABER<sup>®</sup> actualmente en fase III de ensayos clínicos).

55 Dichos geles presentan además la capacidad de resistir a una extracción de la oxicodona en presencia de alcohol o de ácido, permaneciendo el principio activo atrapado en la red formada por el agente gelificante.

60 Estas formas galénicas que contienen geles son formulaciones complejas, que por un lado necesitan trabajar a escala industrial con líquidos de alta viscosidad, lo cual hace que su manipulación sea restrictiva, y por otro lado comprenden restricciones importantes desde el punto de vista del acondicionamiento (utilización de frascos y o de ampollas), lo cual no es el caso con los comprimidos.

65 Por otro lado se conoce el medio de fabricar comprimidos matriciales que presentan una dureza muy grande. Así, la patente EP 0 974 355 describe comprimidos obtenidos mediante granulación de una vitamina hidrosoluble en mezcla con por lo menos un aditivo de naturaleza sacarídica en presencia de un aglutinante polimérico clásico tal como la HPMC por ejemplo. Tales comprimidos, destinados a una liberación rápida de la vitamina hidrosoluble en el

organismo, presentan una dureza elevada, del orden de 20 a 30 kp/cm<sup>2</sup> (kilopondios/cm<sup>2</sup>), lo cual equivale a valores de dureza de aproximadamente 1,96 a 2,94 MPa. Aunque relativamente duros, estos comprimidos constituidos en más del 90% por una vitamina hidrosoluble y excipientes también hidrosolubles (HPMC, sacáridos) se degradan rápidamente en el organismo (tiempo de disgregación del orden de 10 a 15 minutos). Por un lado, tales comprimidos están totalmente inadaptados para una liberación prolongada del principio activo, pero por otro lado se disuelven fácilmente en medio acuoso, lo cual hace que no sean apropiados para servir de soporte galénico para sustancias propensas a desviación.

La patente EP 0 933 079 describe comprimidos matriciales que presentan una resistencia al aplastamiento que varía entre aproximadamente 1 MPa (1 N/mm<sup>2</sup>) y 10 MPa. Tales comprimidos se obtienen a partir de un polvo de almidón tratado, directamente comprimible. No obstante, estos comprimidos están destinados a la puesta a disposición rápida de principios activos, en efecto, presentan un tiempo de disgregación en medio acuoso relativamente corto, del orden de 6 a 7 minutos aproximadamente. Debido a su rápida disolución en medio acuoso, estos comprimidos no son utilizables, una vez más, para el transporte de principios activos propensos al uso incorrecto voluntario y que deben liberarse a lo largo de periodos de tiempo prolongados.

La patente EP 0 997 143 describe la fabricación de comprimidos matriciales biconvexos de dureza muy grande (hasta 1,1 MPa, es decir aproximadamente 11 kp/cm<sup>2</sup>) y de una friabilidad inferior al 1%, obtenidos tras compresión de una matriz constituida principalmente por un agente de hidrato de carbono comprimible y disgregante (en general el manitol) y un agente aglutinante. Tales comprimidos para morder, aunque presentan una dureza muy grande en estado sólido, se disuelven en medio acuoso tras un breve periodo de tiempo en la boca y liberan así rápidamente el principio activo en el organismo.

La fabricación de comprimidos matriciales destinados a liberar de manera retardada una sustancia activa en el organismo y que presentan por otro lado una gran dureza se enseña en la patente US nº 6.592.901. En ese documento, se obtienen comprimidos que presentan buenas características de compresibilidad, a base de un calidad particular de etilcelulosa (etil éter de celulosa no iónico e independiente del pH comercializado con la marca Aqualon<sup>®</sup>) con una gran sustitución y de baja viscosidad. La resistencia al aplastamiento de los comprimidos así obtenidos es del orden de 10 a 20 kp (kilopondios), lo cual, con respecto al tamaño de los comprimidos, equivale a aproximadamente 1,4-2,8 MPa. Por otro lado, esta calidad especial de etilcelulosa es insoluble en agua, lo cual limita la difusión de los líquidos y por tanto la liberación del principio activo en el organismo. La liberación del principio activo se realiza en efecto de manera lenta ya que los comprimidos obtenidos a partir de este modelo presentan un perfil de liberación en el que se libera menos del 80% del principio activo al cabo de 24 horas.

Por otro lado se han descrito comprimidos matriciales que presentan una resistencia muy grande al aplastamiento en los trabajos de Pontier *et al.* (Pontier *et al.* Journal of European Ceramic Society, 22 (2002)). Los autores muestran concretamente que es posible obtener comprimidos matriciales muy duros a partir de excipientes minerales de la familia de los fosfatos de calcio tales como el fosfato de tricalcio o la hidroxiapatita mediante compresión directa. Así, a partir de un polvo de fosfato de tricalcio previamente granulado y después comprimido a fuerzas de compresión del orden de 300 MPa, es posible obtener comprimidos cuya resistencia al aplastamiento ("tensile strength") puede alcanzar 6,5 MPa. No obstante, este artículo no aporta ninguna información sobre la capacidad de tales comprimidos a liberar de manera prolongada en el tiempo uno o varios principios activos, ni sobre la capacidad de tales estructuras galénicas a permanecer intactas en medio acuoso.

Los trabajos de tesis de C. Pontier ("Les phosphates de calcium apatitiques en compression. De la chimie aux qualités d'usage" Tesis de la Universidad de París XI, presentada el 25 de septiembre de 2001) muestran que es posible obtener tras compresión comprimidos matriciales a base de fosfatos de calcio (concretamente hidroxiapatita y fosfato de calcio tribásico) que presentan una resistencia muy buena al aplastamiento que puede llegar hasta 7 MPa.

Dichos comprimidos tienen además la capacidad de liberar teofilina en medio acuoso a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (el 60% de principio activo liberado en 8 horas) mediante difusión progresiva a través de los poros de la matriz. No obstante, este artículo no permite concluir en cuanto a las capacidades de tales comprimidos a permanecer intactos en medio acuoso y por tanto resistir a la desviación de uso mediante trituración en medio líquido.

La solicitud de patente US nº 2005/0031546 se refiere a una forma galénica que evita la desviación de uso para drogadicción y que comprende uno o varios principios activos susceptible(s) de conducir al desarrollo de una toxicomanía y por lo menos un polímero sintético o natural que presenta necesariamente una fuerza de ruptura de por lo menos 500 N. El único polímero específicamente descrito es el poli(óxido de etileno) de un peso molecular de 7.000.000 eventualmente asociado a una goma xantana. Estos comprimidos pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende una etapa de compresión precedida por una etapa de exposición al calor, concomitante con una etapa de exposición al calor o seguida por una etapa de exposición al calor. Por tanto, la etapa de exposición al calor es necesaria para la obtención de la dureza deseada. Esta etapa, aunque sea breve, por un lado no puede aplicarse a los principios activos sensibles al calor y, por otro lado, necesita la utilización de unos aparatos particulares y un sobrecoste energético que contribuyen a aumentar el coste del procedimiento.

Por tanto, existe una necesidad real para la puesta a punto de una forma farmacéutica que permita la administración protegida de oxicodona de manera prolongada en el tiempo, es decir que presente una estructura galénica que haga difícil, incluso imposible, tanto su trituración como su disolución, pero que además impida la extracción y la separación de la oxicodona de los agentes responsables de la liberación prolongada. Por otro lado, esta forma farmacéutica debe fabricarse mediante un procedimiento de fabricación extremadamente sencillo, rápido y poco costoso.

El solicitante ha descubierto, de manera sorprendente, una nueva formulación galénica oral sólida preparada de manera sencilla en forma de comprimidos matriciales de liberación prolongada, a la vez insolubles y ultraduros. Tales comprimidos permiten evitar los fenómenos de uso incorrecto involuntario y reducir, incluso eliminar, el fenómeno de desviación de uso o de uso incorrecto voluntario.

Además, invención tiene por objeto comprimidos matriciales insolubles en agua que pueden liberar oxicodona en el organismo de manera prolongada en el tiempo, preferiblemente durante periodos superiores a 12 horas y más preferiblemente superiores a 20 horas, que comprenden oxicodona dispersada en el interior una matriz de compresión, estando dicha matriz constituida por al menos un excipiente seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros retardantes independientes del pH e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas, eligiéndose la cantidad de dicho excipiente y las condiciones de compresión de manera que dichos comprimidos presenten una resistencia al aplastamiento de por lo menos 4 MPa, ventajosamente de por lo menos 6 MPa.

De manera ventajosa, las condiciones de compresión no implican necesariamente una etapa de calentamiento de la mezcla para compresión o herramientas de compresión antes de, o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

De una manera preferida, los comprimidos según la invención se utilizan para la realización de formas farmacéuticas que pueden liberar la oxicodona que contienen a lo largo de un periodo de 24 horas, haciendo posible una administración de la oxicodona en una única toma al día (formulación "once-a-day").

En el contexto de la presente invención, los términos uso incorrecto voluntario, desviación de uso o "drug-abuse" se emplean para designar cualquier alteración intencionada de las formas galénicas. En particular, la noción de uso incorrecto voluntario se refiere a la reducción a forma de polvo de comprimidos y después la inhalación de esos polvos o su disolución en una pequeña cantidad de líquido con vistas a una inyección parenteral.

Se habla de comprimido matricial para designar un comprimido cuya estructura interna es homogénea e idéntica desde el centro hacia la periferia del comprimido. Por tanto, los comprimidos de la presente invención están compuestos por una mezcla homogénea de oxicodona en forma de polvo, o por gránulos y por una matriz de compresión a base de por lo menos un excipiente seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros retardantes independientes del pH e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas.

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

El término "mezcla para compresión" se emplea en la presente solicitud para designar el conjunto de los constituyentes del comprimido (la oxicodona, granulada o no, y los constituyentes de la matriz de compresión) antes de su compresión en forma de comprimido.

En la presente solicitud se empleará a la vez la noción de resistencia al aplastamiento y la noción de dureza para caracterizar los comprimidos. La dureza caracteriza la fuerza de ruptura del comprimido durante un ensayo de ruptura diametral. Se coloca un comprimido redondo entre dos mordazas, una fija, la otra móvil. La dureza corresponde a la fuerza aplicada por la mordaza móvil y que provoca la ruptura del comprimido en dos partes aproximadamente iguales. Se expresa en Newton (N) o kiloNewton (kN) (véase la Farmacopea europea: ref.: 01/2005:20908).

La resistencia al aplastamiento se deduce de la medida de dureza: es un parámetro que tiene en cuenta la superficie del comprimido expuesta a la fuerza, y corresponde a una fuerza de resistencia con respecto a la unidad de superficie que se expresará en Pascal (Pa) o MegaPascal (MPa), correspondiendo 1 MPa a 1 Newton por mm<sup>2</sup>. La resistencia al aplastamiento es un parámetro particularmente interesante para comparar el comportamiento de comprimidos de superficies diferentes ya que permite desprenderse del parámetro de dimensión del comprimido. Su fórmula de cálculo es la siguiente (de "Determination of tablet strength by the diametral-compression test". Fell, J.T.; Newton, J.M. J. Pharm. Sci., 59 (5): 688-691 (1970)):

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

donde Rd es la ruptura diametral del comprimido (en MPa)

5 F es la dureza del comprimido (en N)

D es el diámetro del comprimido (en mm)

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

15 En la presente solicitud se hablará de polímeros “de retardo” para designar los polímeros utilizados de manera habitual en la industria farmacéutica para retardar la liberación de un principio activo en su medio de disolución. En la presente solicitud, los polímeros retardantes empleados son insolubles en agua, lo cual significa que la liberación del principio activo en el medio circundante se realiza exclusivamente según un fenómeno de difusión simple, sin que haya erosión o degradación progresiva del polímero. En efecto, estos polímeros presentan con respecto al medio circundante una determinada permeabilidad, responsable de la difusión progresiva del principio activo fuera de la matriz polimérica. Así, cuanto menor es la permeabilidad del polímero, más se retarda la difusión del principio activo.

20 En el contexto de la presente invención se hablará de polímeros independientes del pH para designar polímeros que pueden formar una red o una matriz permeable y cuya permeabilidad no se ve influida por el pH del medio circundante.

25 En el contexto de la presente invención se hablará de sales farmacéuticamente aceptables de oxicodona para designar las sales que son farmacéuticamente equivalentes a la base, concretamente el sulfato de oxicodona, el clorhidrato de oxicodona, el trifluoroacetato de oxicodona, el clorhidrato tiosemicarbazona de oxicodona, el pentafluoropropionato de oxicodona, la oxicodona-p-nitrofenilhidrazona, la oxicodona-o-metiloxina, la oxicodona-tiosemicarbazona, la oxicodona-semicarbazona, la oxicodona-fenilhidrazona, la oxicodona-hidrazona, el bromhidrato de oxicodona, el mucato de oxicodona, el metilbromuro de oxicodona, el oleato de oxicodona, el n-óxido de oxicodona, el acetato de oxicodona, el fosfato dibásico de oxicodona, oxicodona, el fosfato monobásico de oxicodona, las sales inorgánicas u orgánicas de oxicodona, la acetato trihidratado de oxicodona, el bis(heptafluorobutirato) de oxicodona, el bis(metilcarbamato) de oxicodona, el (bis-pentafluoropropionato) de oxicodona, el bis(piridina-3-carboxilato) de oxicodona, el bis(trifluoroacetato) de oxicodona, el bitartrato de oxicodona, el clorhidrato de oxicodona y el sulfato pentahidratado de oxicodona.

35 Los comprimidos de la invención son comprimidos de muy alta dureza (a continuación denominados “comprimidos ultraduros”). Presentan una estructura que hace que su trituración no sea concebible mediante técnicas domésticas y que su disolución en un medio acuoso, incluso acidificado, sea prácticamente imposible.

40 Esta dureza extrema también viene acompañada por una friabilidad nula o casi nula lo cual constituye un soporte galénico de elección para la oxicodona propensa a la desviación de uso. Esta friabilidad nula o prácticamente nula hace que los comprimidos sean prácticamente irrompibles mediante técnicas clásicas o domésticas (cuchara, mortero, mechero...).

45 Los comprimidos según la invención también son prácticamente insolubles en medio acuoso, incluso a pH bajo (pH <3). Estas características los hacen difícilmente administrables por vía parenteral.

Los comprimidos según la invención son además insolubles en medio alcohólico, lo cual permite su administración incluso en caso de ingestión de alcohol y evita el uso incorrecto accidental.

50 Los comprimidos según la invención permiten además, a pesar de su estructura externa extremadamente dura y resistente, una liberación prolongada en el tiempo de la oxicodona contenida en dicha matriz. Los comprimidos según la invención permiten así una liberación de la oxicodona en el organismo cuya duración es superior a 8 horas, preferiblemente superior a 12 horas, aún más preferiblemente superior a 20 horas.

55 Ventajosamente, los comprimidos según la invención se emplean para la realización de formas farmacéuticas que contienen oxicodona y que pueden administrarse una única vez al día (forma denominada “once-a-day”).

60 Finalmente, la estructura matricial del comprimido según la invención, constituida por una mezcla de excipientes con efecto retardante conocidos y aprobados para un uso por vía oral y por gránulos que contienen el principio activo, es extremadamente sencilla, lo cual hace que su fabricación industrial sea fácil, ya que una simple etapa de compresión de la mezcla permite su realización, sin que sea necesario calentar las herramientas de compresión y/o la mezcla para compresión antes de, o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

De una manera ventajosa, la matriz de compresión de los comprimidos según la invención representará del 50 al 98% en peso del peso total de los comprimidos, aún más ventajosamente, del 85 al 95% en peso del peso total de dichos comprimidos.

5 Los excipientes utilizados solos o en mezcla en la constitución de la matriz de los comprimidos según la invención son de naturaleza orgánica; se trata de la mezcla de celulosa microcristalina y de [poli(acetato de vinilo) / polivinilpirrolidona (80:20) (comercializado con el nombre comercial Kollidon SR<sup>®</sup>)].

10 La presente memoria describe comprimidos en los que los excipientes de la matriz de compresión también pueden ser de naturaleza mineral; pertenecen entonces al grupo que comprende los fosfatos de calcio (en particular los fosfatos de dicalcio o de tricalcio), los silicatos de aluminio y de silicio y los carbonatos de magnesio. También se describen comprimidos cuya matriz de compresión está constituida por una mezcla de varios de los excipientes mencionados anteriormente. Puede tratarse de la mezcla de polímeros orgánicos tales como la celulosa microcristalina y de derivados vinílicos en proporciones variables, o de una mezcla de polímero orgánico + derivado mineral tal como por ejemplo una mezcla silicato de calcio y de silicio + celulosa microcristalina en proporciones variables.

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

20 Según un modo de realización ventajoso de la invención, la matriz de compresión está constituida por una mezcla (1:1) de dos polímeros, ventajosamente está constituida por una mezcla (1:1) de celulosa microcristalina y de la mezcla [poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona en proporción 80:20 (comercializados con el nombre comercial Kollidon SR<sup>®</sup>)]. Ventajosamente estos dos polímeros representan cada uno una proporción en peso del orden del 40% del peso total de dicha matriz de compresión.

25 La matriz de compresión puede contener ventajosamente, además de los excipientes de la matriz de compresión, uno o varios excipientes destinados a favorecer el desarrollo del proceso de compresión tales como agentes antiadhesión tales como la sílice coloidal, el talco, el estearato de magnesio, el polietilenglicol (PEG) o el estearato de calcio, o bien a mejorar la cohesión de los comprimidos durante la compresión, tales como los agentes aglutinantes utilizados de manera clásica con esta función, en particular los almidones, los derivados celulósicos, o bien agentes de carga, o bien lubricantes, o bien plastificantes, o bien agentes de relleno, o bien edulcorantes, o bien colorantes.

30 Cuando están presentes, estos excipientes se utilizan de manera clásica a razón del 0,1 al 10% en peso del peso total de la matriz de compresión, preferiblemente del 0,5 al 5% en peso.

35 Dicha matriz de compresión comprende la sustancia (b) y puede comprender además una de las sustancias (a), (c) a (f) o su mezcla:

- (a) una sustancia que irrita las vías nasal y/o faríngea,
- (b) un agente que aumenta la viscosidad y que permite la formación de un gel cuando se disuelve el comprimido en un mínimo de agua,
- (c) un antagonista de la oxycodona,
- (d) una sustancia emética,
- (e) un colorante como agente aversivo
- (f) una sustancia de sabor amargo.

40 La antagonista (c) se elegirá ventajosamente del grupo que comprende la naloxona, la naltrexona, el nalmeveno, el Nalid, la nalmexona, la nalorfina y la nalufina, estando cada uno de estos diferentes compuestos o bien en una forma farmacéuticamente aceptable, en particular en forma de base, de sal o bien en forma solvatada. Estos antagonistas están presentes a dosis utilizadas de manera clásica, concretamente a razón de 0,1 a 100 mg por comprimido.

45 En un modo ventajoso de realización de la invención, dicho agente antagonista es la naloxona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Los comprimidos según la invención son por tanto particularmente interesantes como depósitos de oxycodona, principio activo propenso a la desviación de uso y que debe ser objeto de una liberación en el organismo de una duración superior a 8 horas, preferiblemente superior a 12 horas, aún más preferiblemente superior a 20 horas.

La oxidodona comprendida en los comprimidos según la invención puede estar presente en cualquier forma conocida por el experto en la materia, concretamente en forma de polvo, de cristales o de gránulos.

5 De una manera preferible, los comprimidos según la invención se utilizan para la realización de formas farmacéuticas administrables en una única toma al día (forma "once-a-day").

10 La oxidodona contenida en los comprimidos según la invención puede representar entre el 5 y el 70% en peso del peso total del comprimido. Ventajosamente la oxidodona representa del 10 al 50% en peso del peso total del comprimido. Puede introducirse directamente en la mezcla para compresión, montarse sobre soportes (obtención de microgránulos) o granularse por vía húmeda o seca (obtención de gránulos).

15 Cuando está presente en forma de microgránulos, estos microgránulos pueden obtenerse de manera clásica mediante deposición (montaje) de la oxidodona en la superficie de soportes farmacéuticamente neutros, tales como microesferas prefabricadas a base de celulosa o de una mezcla de azúcar y de almidón y comercializadas con el término "neutral core" o "sugar spheres" o incluso gránulos de otros excipientes, como la lactosa por ejemplo.

20 El procedimiento de deposición (montaje) del principio activo se realiza de manera clásica y lo conoce el experto en la materia. Así, la deposición (montaje) puede realizarse mediante pulverización de una disolución o suspensión de oxidodona en la superficie del soporte neutro o la pulverización de la oxidodona en polvo en la superficie del soporte previamente humidificado con ayuda de una disolución de agente aglutinante.

25 Los gránulos de oxidodona también pueden obtenerse mediante granulación por vía seca o por vía húmeda, generalmente en presencia de por lo menos un agente aglutinante y de un líquido de humectación dado el caso, según técnicas, una vez más, bien conocidas por el experto en la materia.

Los gránulos así obtenidos se mezclan con los excipientes de la matriz de compresión y después se comprime la mezcla.

30 La dureza excepcional de los comprimidos según la invención puede obtenerse sin que sea necesario someter la mezcla para compresión (matriz de compresión y oxidodona) y/o las herramientas de compresión (prensa) a una etapa de calentamiento previamente a, o durante la compresión.

35 Ventajosamente, los gránulos presentan un diámetro que permite la obtención de un buen rendimiento de compresión, es decir, comprendido generalmente entre 100 y 600  $\mu\text{m}$ .

Según otro modo de realización de la invención, y cuando su granulometría lo permite, la oxidodona se mezcla directamente con los excipientes que constituyen la matriz de compresión y después se comprime directamente la mezcla.

40 Finalmente, otro modo posible de realización de la invención consiste en mezclar la oxidodona con el o los excipientes de la matriz de compresión, después en granular esta mezcla por vía seca o húmeda con el fin de obtener gránulos directamente comprimibles.

45 Los comprimidos según la invención pueden ser de cualquier forma y tamaño que permita obtener comprimidos de dureza elevada. Ventajosamente, la superficie total del comprimido es inferior a 150  $\text{mm}^2$ .

La presente invención está por tanto adaptada a la fabricación tanto de comprimidos con pequeñas dosis de principio activo como de comprimidos con grandes dosis.

50 Según un modo particular de la invención, los comprimidos pueden recubrirse con película con ayuda de un recubrimiento externo que el experto en la materia sabrá adaptar en función de las necesidades y de la función atribuida a este recubrimiento.

55 Así, el recubrimiento externo puede aplicarse con fines de protección del principio activo, cuando se trata de un principio activo lábil sensible a los pH bajos del medio gástrico, por ejemplo, entonces se hablará de recubrimiento gastrorresistente.

60 Por otro lado, el recubrimiento externo puede aplicarse para ralentizar adicionalmente la difusión del principio activo a través de la matriz. Podrá utilizarse para ello diferentes calidades de etilcelulosa o de polímeros metacrílicos bien conocidos por el experto en la materia.

65 Finalmente, el recubrimiento externo puede utilizarse para modificar el aspecto estético (textura, color) y/o la palatabilidad (sensación en la boca) del comprimido para el paciente. En particular, podrán utilizarse ventajosamente excipientes tales como derivados celulósicos o derivados acrílicos bien conocidos por el experto en la materia para enmascarar el sabor del principio activo si es necesario.

Por tanto, un recubrimiento de este tipo puede estar constituido por una mezcla de uno o varios excipientes conocidos por el experto en la materia de naturaleza diferente, utilizados solos o en mezcla para las diferentes funciones indicadas anteriormente.

5 El o los excipientes utilizados para el recubrimiento se aplican de manera conocida por el experto en la materia en cantidad necesaria para obtener la o las funciones buscadas.

10 Estos excipientes pueden aplicarse a la superficie del comprimido de manera clásica mediante pulverización de una disolución o suspensión del agente de recubrimiento en un disolvente, en turbina perforada o en lecho fluidizado por ejemplo.

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

- 15 - mezclar la oxicodona con el o los excipientes de la matriz de compresión,  
 - eventualmente granular y  
 20 - comprimir dicha mezcla en condiciones elegidas de manera que dicho comprimido presenta una resistencia al aplastamiento de por lo menos 4 MPa, ventajosamente de por lo menos 6 MPa,  
 - eventualmente recubrir del comprimido.

25 Cuando el polímero de recubrimiento del comprimido es un polímero retardante, los comprimidos recubiertos según la invención pueden someterse ventajosamente a una fase de maduración de dicho polímero de recubrimiento con el fin de garantizar su estabilidad física y química. Esta etapa se realiza en condiciones de temperatura controlada, inferior a la temperatura de fusión del principio activo durante un tiempo controlado que depende del polímero de recubrimiento y que puede estar comprendido entre 1 minuto y varios meses, para una tasa de humedad relativa del 50 al 99%. Esta etapa puede realizarse en estufa o en turbina.

30 El principio activo puede mezclarse directamente en la matriz de compresión o mezclarse en forma de gránulos o de microgránulos preparados previamente. Esta etapa de granulación mejora la uniformidad del contenido de los comprimidos fabricados. Se realiza de manera preferible en vía húmeda (acuosa u orgánica) para los gránulos o mediante deposición (montaje) del principio activo en disolución o en suspensión sobre soportes neutros para los microgránulos.

35 La compresión se realiza en una máquina de compresión rotatoria con estación de precompresión. Los parámetros de compresión deben elegirse para permitir generar comprimidos de dureza adaptada a la presente invención. No obstante, no es necesario someter la mezcla para compresión o las herramientas de compresión a ninguna etapa de calentamiento antes de, y/o durante la compresión con el objetivo de alcanzar la dureza excepcional observada con los comprimidos según la invención. Las fuerzas de compresión aplicadas están comprendidas entre 10 kN y 160 kN, ventajosamente entre 30 kN y 80 kN. Se eligen para ser compatibles con el material de los punzones y para poder utilizarse a cadencias industriales, al tiempo que permite obtener comprimidos cuya resistencia a la ruptura es superior a 4 MPa, y preferiblemente superior a 6 MPa.

45 Los ejemplos 1 a 10 y las figuras 1 a 14 a continuación tienen el objetivo de ilustrar la invención y no de limitar el alcance.

50 La figura 1 representa el perfil de disolución en medio de tampón fosfato a pH 6,8 (fosfato de monopotasio / fosfato de sodio) de comprimidos de HCl de oxicodona a 40 mg sin recubrimiento de película, obtenidos según el ejemplo 1.

55 La figura 2 representa el perfil de disolución en medio de tampón fosfato a pH 6,8 (fosfato de monopotasio / fosfato de sodio) de comprimidos de HCl de oxicodona a 40 mg sin recubrimiento de película, obtenidos según el ejemplo 2.

60 La figura 3 representa el perfil de disolución a pH 6,8 de comprimidos según el ejemplo 2, con recubrimiento de película con una capa de etilcelulosa EC30 D y que se ha sometido a una etapa de maduración en las condiciones del ejemplo 3.

La figura 4 representa los perfiles de disolución comparativos de comprimidos matriciales de oxicodona en un medio de HCl 0,1 N desprovisto de etanol y en un medio de HCl 0,1 N que comprende el 40% de etanol tal como se miden según el ejemplo 4.

65 La figura 5 ilustra los perfiles de disolución de comprimidos matriciales de oxicodona en dos medios de disolución de pH diferentes (1,2 y 6,8) según el modo operatorio descrito en el ejemplo 4.

La figura 6 ilustra los perfiles de disolución a lo largo de 24 horas de comprimidos de oxicodona con dosis de 40 mg tras un periodo de almacenamiento en blíster de alu/alu en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses en las condiciones del ejemplo 4.

La figura 7 ilustra los perfiles de disolución a lo largo de 24 horas de comprimidos de oxicodona con dosis de 20 mg tras un periodo de almacenamiento en botellas de HDPE con un deshidratante en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

La figura 8 representa los perfiles en plasma de oxicodona tras la administración única de comprimidos de oxicodona con dosis de 40 mg y de comprimidos de oxicodona del producto de referencia Oxycontin<sup>®</sup>, con dosis de 40 mg según el ejemplo 4.

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

La figura 10 ilustra los perfiles de disolución a lo largo de 10 horas de comprimidos no recubiertos ultraduros de oxicodona con dosis de 20 mg a pH 6,8.

La figura 11 ilustra los perfiles de disolución observados de comprimidos ("QD") y de comprimidos del producto de referencia Oxycontin<sup>®</sup> (ref.) a pH 6,8, para comprimidos enteros, cortados en dos o triturados ("en trozos").

**Ejemplo 1: Fabricación de comprimidos a base de gránulos obtenidos mediante granulación de HCl de oxicodona y de 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

1.1. Preparación de los gránulos de oxicodona

Los gránulos se obtienen mediante granulación en húmedo del principio activo (HCl de oxicodona, n.º de lote DV000165; Mc Farlan Smith, Inglaterra) y de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC calidad Pharmacoat<sup>®</sup> 606, Brenntag) que desempeña el papel de aglutinante. La granulación se realiza en lecho fluidizado (GCPG-1, Würster, Glatt, Alemania) mediante proyección en modo "bottom-spray" de una disolución del aglutinante (HPMC) sobre el principio activo en forma de polvo.

Se introduce la oxicodona en la cuba del lecho fluidizado y se pone en sustentación. Se pulveriza la disolución de aglutinante sobre el polvo que se aglomera para formar los gránulos. Se elimina progresivamente el agua mediante evaporación y después tras una etapa final de secado. La etapa final de secado en estufa (16 horas a 60°C) se realiza para obtener un contenido en agua final aceptable (inferior al 6%).

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

Tabla 1

Número de lote de los gránulos	XOXY4979	
Componentes	Porcentaje [%]	Peso en gramos/lote
HCl de oxicodona	95,13	500,0
HPMC (Pharmacoat <sup>®</sup> 606)	4,87	25,6
Agua purificada	--	336,9
Total (seco)	100,0	525,6

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

Tabla 2

Número de lote de gránulos	XOXY4979	
Etapas	1	2
Temperatura en la entrada (°C)	40	45
Temperatura en la salida (°C)	23-29	24-27
Temperatura del 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 (estufa)	16 horas a 60°C	

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

Tabla 3

Número del lote	Tamaño medio de las partículas (µm)	Densidad aparente g/ml	Tiempo de flujo (s/100 g)	Humedad relativa (%)
XOXY4979 (HPMC al 4,87%)	108,7	0,450	6	3,47

1.2. Preparación de la matriz de compresión

Se realiza una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) en un mezclador cúbico (AR 401, Erweka) durante 2 min a 40 rpm. Se añade la mezcla de poli(acetato de vinilo)/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxicodona preparados tal como se describió en la etapa 1.1 a la premezcla y se realiza la homogeneización en el mezclador cúbico durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente se añade el lubricante (Estearato de magnesio, Quimdis), destinado a limitar la adhesión y las fricciones en compresión, a la mezcla anterior según los parámetros de mezcla: 5 minutos a 40 rpm.

La cantidad de gránulos de oxicodona utilizados se determina de manera que se fabriquen comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona.

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

Tabla 4

Número del lote	XCOX5009	
	Porcentaje [%]	Peso (mg/comprimido)
Gránulos de oxicodona (lote XOXY4979)	19,83	44,62
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

Se realiza la etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior en una prensa de compresión (PR-12), Sviac) con una fuerza de compresión de 35 kN con punzones oblongos de 11 mm x 5 mm. Se realiza la compresión de manera convencional sin que ni la mezcla para compresión, ni las herramientas de compresión, se sometan a una etapa de calentamiento antes de, o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

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 los comprimidos	XCOX5009
Peso (mg)	225
Forma	oblonga
Dimensión (mm)	11 x 5
Grosor (mm)	4,15
Dureza (N)	381
Resistencia al aplastamiento (MPa)	6
Friabilidad (%)	0,0

Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 presentan una resistencia muy grande al aplastamiento igual a 6 MPa y una friabilidad nula, sin que haya sido necesario calentar los constituyentes de la matriz o la prensa de compresión antes de, o durante la compresión.

1.4. Perfil de disolución de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1

Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 presentan características de dureza y de friabilidad que hacen que sean prácticamente irrompibles y por tanto hacen de ellos excelentes candidatos para un soporte galénico que permite limitar su desviación de uso mediante trituración.

Además, el solicitante ha demostrado que estos comprimidos son prácticamente insolubles en medio acuoso, incluso ácido: al final de los ensayos de disolución (a lo largo de 24 h) los comprimidos permanecen intactos en el fondo del recipiente de disolución, tanto en medio tamponado a pH 6,8 como en medio ácido a pH 1,2.

## 2. Método de disolución

Se realiza la medición de la disolución de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 (fosfato de monopotasio / fosfato de disodio) tamponado a pH 6,8, según el método de la paleta giratoria con una velocidad de rotación de las palas de 100 rpm ("type II paddle apparatus" según la farmacopea de los Estados Unidos USP 24).

Se analiza el medio de disolución de manera continua mediante cromatografía (HPLC) con detección por UV. Para cada muestra se realiza la medición en por lo menos tres cubas.

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

Así, de manera sorprendente, se observa que los comprimidos, aunque son insolubles, tienen no obstante la capacidad de liberar el principio activo que contienen de manera prolongada, es decir, durante periodos superiores a 8 horas, preferiblemente superiores a 12 horas, aún más preferiblemente superiores a 20 horas.

Tales comprimidos son por tanto particularmente interesantes para la realización de formas farmacéuticas de tipo "Once-A-Day", es decir que sólo necesitan una toma al día.

### **Ejemplo 2: Fabricación de comprimidos a base de gránulos obtenidos mediante granulación de oxycodona y de 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 intentaba conocer la influencia de la cantidad de aglutinante utilizado durante la etapa de granulación sobre el perfil de disolución de los comprimidos.

La etapa de granulación es idéntica a la descrita para la realización de los comprimidos según el ejemplo 1, con la diferencia de que la cantidad de aglutinante (HPMC, Pharmacoat® 606) es esta vez del 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	
Componentes	Porcentaje [%]	Peso (g/lote)
HCl de oxycodona	93,54	590,5
HPMC (Pharmacoat® 606)	6,46	40,8
Agua purificada	--	483,9
Total (seco)	100,0	631,3

A continuación se realizan las etapas de mezcla y de compresión exactamente según 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 ó 20 comprimidos.

Tabla 7

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

Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2 presentan una resistencia muy grande al aplastamiento igual a 6 MPa y una friabilidad nula. No fue necesaria ninguna etapa de calentamiento antes de, o durante la compresión para la obtención de comprimidos con una dureza de este tipo.

A continuación se determina el perfil de disolución de estos comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1. Este perfil se representa en la figura 2.

5 La cantidad de aglutinante utilizada tiene poca influencia sobre la cinética de liberación que se prolonga a lo largo de 24 h.

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

10 En este ejemplo, se evaluó la influencia de un recubrimiento externo aplicado sobre comprimidos de oxicodona obtenidos según el ejemplo 2. Una vez más, no se realizó ninguna etapa de la mezcla para compresión o de las herramientas de compresión antes de, o durante la compresión propiamente dicha.

15 1. Preparación de los comprimidos

1.1. Recubrimiento inferior

Previamente al recubrimiento mediante el polímero propiamente dicho, se realiza una etapa de recubrimiento inferior sobre los comprimidos del ejemplo 2.

20 Esta capa inferior está destinada a mejorar el estado de superficie de los comprimidos. Está constituida por una mezcla de HPMC (Pharmacoat® 603), de un agente antiespumante (simeticona, Dow Corning), de un lubricante (talco micronizado, Luzenac (Univar)) y de un agente antiestático (Syloid 244, Keyser & McKay) de tal manera que la HPMC representa una ganancia en peso del 3% con respecto al peso total de los comprimidos desnudos. Las proporciones de cada uno de los excipientes se presentan en la tabla 8.

Tabla 8

Número de lote de los comprimidos	XCOX5112.1		
Componentes	Porcentaje [%]	Peso / turbina (g)	Peso (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

30 Este recubrimiento inferior se realiza de manera clásica en turbina perforada (Trislot).

Los parámetros del procedimiento de montaje se resumen en la tabla 9.

35 Tabla 9

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

<sup>1</sup> Confirmar la conversión; 1,2 bar = 0,12 MPa (1 bar = 100.000 Pa)

40 1.2. Recubrimiento

El recubrimiento propiamente dicho de los comprimidos previamente recubiertos con recubrimiento inferior también se realiza en turbina perforada (Trislot).

45 Se realiza el recubrimiento a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat® ECD-30, FMC) con una proporción de etilcelulosa que representa el 2,87% en peso del peso total de los comprimidos recubiertos. La proporción de los diferentes excipientes se presenta en la tabla 10. Una vez más, no se realiza ninguna etapa

específica de calentamiento de los comprimidos antes de, o durante, la aplicación del recubrimiento inferior o del recubrimiento propiamente dicho.

Tabla 10

5

Número de lotes de los comprimidos	XCOX5112.2	
	Porcentaje [%]	peso / turbina (g)
Comprimidos del lote XCOX5112.1	95,75	1042,09
Aquacoat® ECD-30 (seco)	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 montaje se reproducen en la tabla 11.

10

Tabla 11

Número de lote de los 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 <sup>3</sup> /h)	140
Presión de pulverización (MPa)	0,12
Caudal de pulverización (g/min)	1,5-2,0
Etapa de maduración	XCOX4976.2
Temperatura de entrada (°C)	75
Temperatura de salida (°C)	65
Temperatura del producto (°C)	60
Velocidad de rotación de la turbina (rpm)	3
Caudal de aire (m <sup>3</sup> /h)	140
Tiempo (horas)	24

### 1.3. Etapa de maduración

15 Se realiza en la turbina perforada tras el recubrimiento, durante 24 horas a 60°C, para permitir la estabilización de la película de recubrimiento.

20 Se someten los comprimidos a una etapa de maduración prolongada (3 meses) a 40°C y al 75% de humedad con el fin de que su dureza aumente de manera que se impida su trituración mediante técnicas clásicas (con un mechero o una cuchara) pero también mediante técnicas menos clásicas pero más eficaces (con ayuda de un mortero, de unos alicates o de un martillo, por ejemplo).

25 Los comprimidos así endurecidos tienen una dureza superior a 500 N, lo cual equivale a una resistencia al aplastamiento superior a 7,4 MPa. En estas condiciones, la liberación del principio activo se mantiene con más del 90% de principio activo liberado a las 24 h tal como se representa en la figura 3.

### Ejemplo 4: Comprimidos recubiertos de oxicodona resistentes al alcohol e independientes del pH

30 Se preparan comprimidos recubiertos de oxicodona de liberación retardada, con dosis de 40 mg (lote técnico n.º XCOX5111).

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

#### 35 4.1. Preparación de los comprimidos

##### 4.1.1. Preparación de la matriz de compresión

40 Se realiza una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) en mezclador cúbico (AR 401, Erweka) durante 2 min a 40 rpm. Se añaden la mezcla poli(acetato de

## ES 2 609 695 T3

vinilo)/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxicodona a la premezcla anterior y se realiza la homogeneización en un el mezclador cúbico durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente se añade el lubricante (Estearato de magnesio, Quimdis), destinado a limitar la adhesión y las fricciones en compresión, a la mezcla anterior según los parámetros de mezcla: 3 minutos a 40 rpm.

5 Se determina la cantidad de gránulos utilizados de manera que se fabrican comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona.

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

Tabla 12

Número del lote	XCOX5111		
Componentes	Función	Porcentaje [%]	Peso (mg/comprimido)
Gránulos de HCl de oxicodona	Activo granulé	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

15 Se realiza la etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior en una prensa de compresión (PR-12, Sviac) con una fuerza de compresión de 35 kN con punzones oblongos cuyas dimensiones se presentan en la siguiente tabla.

20 Se realiza la compresión de manera convencional sin que ni la mezcla para compresión, ni las herramientas de compresión, se sometan a una etapa de calentamiento antes de, o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

25 Los comprimidos con dosis de 40 mg de oxicodona procedentes de esta etapa presentan las siguientes características que se agrupan en la tabla 13:

Tabla 13

Número de lote de los comprimidos	XCOX5111
Peso (mg)	225
Dimensión (mm)	11 x 5
Forma	oblonga
Grosor (mm)	4,2
Superficie (mm <sup>2</sup> )	55
Dureza (N)	350
Resistencia al aplastamiento (MPa)	5,2
Friabilidad (%)	0,0

30 Por tanto, se constata que los comprimidos presentan una resistencia muy grande al aplastamiento, superior a 5 MPa.

35 Se realizan otros comprimidos con dosis de 20, 40 y 80 mg según un procedimiento diferente: se preparan los gránulos de oxicodona en un granulador de alto cizallamiento. Se realiza la mezcla para compresión tal como se describió en los ejemplos 1 y 2. Se fabrican los comprimidos en una máquina de compresión rotatoria SVIAC PR12, con punzones oblongos de dimensiones diferentes según las dosificaciones que van a fabricarse, con una fuerza de compresión del orden de 10 a 15 kN.

40 Sus características físicas se presentan en la tabla 14 a continuación:

Tabla 14

Dosis	Peso del comprimido	Dimensiones L x l x e	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)

Todos los comprimidos así fabricados presentan una excelente resistencia al aplastamiento, que es superior a 6 MPa independientemente de su tamaño, aunque en ningún momento del procedimiento haya sido necesario calentar los constituyentes de los comprimidos o las herramientas de compresión para aumentar su dureza y resistencia.

5 Los comprimidos “desnudos” con dosis de 40 mg procedentes de la etapa de compresión se recubren a continuación con un recubrimiento destinado a ralentizar su perfil de liberación en el organismo.

4.1.3. Recubrimiento

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

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

15 Se realiza una etapa de maduración de la película de recubrimiento en estufa a 60°C durante 24 h.

La proporción de los diferentes excipientes y la fórmula general de los comprimidos recubiertos así obtenidos se presentan en la tabla 15 a continuación.

20 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	247,06

25 También se recubren otros comprimidos desnudos con dosis de 20, 40, 80 y 160 mg según el procedimiento describe anteriormente.

Sus características físicas observadas tras el recubrimiento se presentan en la tabla 16 a continuación:

30 Tabla 16

Dosis	Peso del comprimido	Dimensiones L x l x e	Dureza (resistencia al aplastamiento)
20 mg	175 mg	11 x 5 x 3,8 mm	440 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)

Todos los comprimidos así fabricados presentan una excelente resistencia al aplastamiento, que es superior a 6 MPa independientemente de su tamaño.

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

Se someten a prueba los comprimidos de 40 mg recubiertos preparados según el ejemplo 4.3 en disolución en dos condiciones:

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

Las condiciones de disolución son las siguientes: Método de la paleta giratoria, velocidad de rotación de las palas: 100 rpm, volumen del medio: 900 ml, 1 comprimido por recipiente. Se valora la oxicodona mediante espectrofotometría UV a 225 nm.

5 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 conservan un perfil de disolución retardado.

10 3. Curvas de disolución en función del pH

También se someten a prueba comprimidos con dosis de 40 mg, fabricados tal como se describió anteriormente en este ejemplo, desde el punto de vista de su independencia con respecto al pH, es decir con respecto a su capacidad para conservar un perfil de liberación constante independientemente del valor del pH del medio de disolución.

15 Se pusieron en práctica dos condiciones experimentales:

Medio de disolución a pH 6,8

20 Medio de disolución a pH 1,2

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

25 Se constata que, independientemente de la acidez del medio de disolución, los comprimidos según la invención conservan un perfil de liberación retardado constante.

Por tanto, puede considerarse que estos comprimidos son independientes del pH, lo que les confiere una ventaja particular en la medida en que pueden utilizarse como vectores para cualquier tipo de principio activo que deba ser objeto de una liberación prolongada.

30 4.3. Estudios de estabilidad

4.3.1. Estabilidad en almacenamiento

35 A continuación se estudian los comprimidos recubiertos con dosis de 40 mg de oxicodona, obtenidos según el método descrito anteriormente, desde el punto de vista de la estabilidad con el fin de determinar su reacción en almacenamiento.

40 Se mantienen los comprimidos durante 6 meses en condición de estabilidad acelerada según las normas ICH en vigor (45°C; el 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.

Las características de los comprimidos tras el periodo de almacenamiento prolongado se resumen en la tabla 17 a continuación:

45

Tabla 17

Acondicionamiento	Dosis inicial	Dosificación tras el almacenamiento mg/comprimido	Impurezas	Dureza	Proporción de agua
Blíster alu/alu	40 mg	40,9 CV al 0,5%	0,17%	> 500 N	3,5%
Botellas de HDPE	20 mg	19,9 CV al 3,5%	0,17%	440 N	3,6%

4.3.2. Perfiles de disolución obtenidos tras un periodo de almacenamiento.

50 Estos perfiles de disolución se obtienen en las siguientes condiciones: método de la paleta giratoria, velocidad de rotación de las palas: 100 rpm, volumen del medio de disolución: 900 ml, pH 6,8.

Se facilitan en las figuras 6 y 7.

55 Se constata que no sólo se conserva la cantidad de principio activo a lo largo del tiempo, sino que los perfiles de liberación del principio activo y la dureza extrema de los comprimidos se mantienen tras un periodo de almacenamiento de 6 meses.

Por tanto, los comprimidos son estables y presentan un perfil de disolución que es a la vez independiente del pH e independiente de la presencia (incluso elevada) de alcohol en el medio de disolución.

4.4. Estudios clínicos

5 También se someten a prueba los comprimidos con dosis de 40 mg, fabricados según este ejemplo, *in vivo* con el fin de determinar el perfil plasmático de la oxicodona en pacientes a los que se les administran dichos comprimidos.

10 Se realiza un estudio clínico (Algorithme, Canadá, n.º OXY/24018/001) con 12 voluntarios sanos hombres y mujeres en ayunas separados en dos semigrupos. Cada semigrupo recibe sucesivamente los dos tratamientos (comprimidos de la invención y producto de referencia) tras un periodo intermedio sin administración (“lavado” o “washout”).

15 El producto de referencia utilizado en este estudio es Oxycontin<sup>®</sup>, comprimido de oxicodona de liberación prolongada administrable a razón de dos tomas al día, también con dosis de 40 mg. (n.º de lote 121777, caducidad en abril de 2007, Purdue).

Los perfiles en plasma de la oxicodona obtenidos se facilitan en la figura 8 y los parámetros se agrupan en las tablas 18 y 19 a continuación:

Tabla 18

Parámetro	Prueba (invención)		Referencia	
	Media	C.V.	Media	C.V.
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	34,412	20	53,129	25,0
T <sub>máx</sub> (horas)	10,0	16,6	3,00	34,3
AUC <sub>t</sub> (ng·h/ml)	667,109	16,9	611,848	21,9
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/ml)	679,846	17,1	614,960	21,7
AUC <sub>t/∞</sub> (%)	98,17	1,7	99,48	0,3
K <sub>el</sub> (horas <sup>-1</sup> )	0,1154	24,0	0,1561	16,4
T <sub>1/2 el</sub> (horas)	6,39	28,0	4,56	17,2

Nota: Para los valores de T<sub>máx</sub> se indica el valor medio; C.V.: Coeficiente de variación; K<sub>el</sub>: constante de eliminación; T<sub>1/2 el</sub>: semivida de eliminación

Tabla 19

Parámetros	Razón	Intervalo de confianza del 90%	
		Inferior	Superior
C <sub>máx</sub>	65	58	73
AUC <sub>t</sub>	110	104	116
AUC <sub>∞</sub>	111	105	118

Por tanto, los perfiles en plasma obtenidos muestran que no hay ninguna pérdida de biodisponibilidad del principio activo, a pesar una disminución de la C<sub>máx</sub>.

30 Por tanto, estos comprimidos matriciales a base de oxicodona presentan un perfil plasmático tras la administración única en el ser humano tal que la razón de su C<sub>máx</sub> con respecto a la C<sub>máx</sub> observada tras la administración de comprimidos de Oxycontin<sup>®</sup> de liberación prolongada (“Oxycontin<sup>®</sup> extended release”) de igual dosificación no supera 0,7.

35 Por otro lado, estos comprimidos matriciales a base de oxicodona presentan un perfil plasmático tras la administración única en el ser humano, tal que la razón del AUC<sub>∞</sub> observada para estos comprimidos con respecto al AUC<sub>∞</sub> observada para comprimidos de Oxycontin<sup>®</sup> de liberación prolongada (“Oxycontin<sup>®</sup> extended release”) de igual dosificación está comprendida en el intervalo de bioequivalencia del 80 al 125%.

40 Estos resultados son particularmente ventajosos ya que significan que la oxicodona se absorbe igual de bien por el organismo que el producto de referencia, pero que, al presentar una concentración máxima disminuida de aproximadamente el 35% para los comprimidos de la invención, permite una reducción sustancial de los riesgos de efectos secundarios que se producen a fuertes concentraciones en plasma.

45 **Ejemplo 5: Comprimidos de oxicodona y de naloxona**

5.1. Preparación de los comprimidos

Se fabrican comprimidos asociando dos principios activos: la oxycodona y la naloxona. La naloxona es un antagonista frente a los opiáceos, que bloquea la actividad de la oxycodona si se desvía el comprimido de su uso para administrarse mediante inyección. En efecto, cuando el comprimido se toma de manera convencional (por vía oral), la naloxona no ejerce su efecto antagonista ya que se metaboliza rápidamente cuando se ingiere por vía oral. La razón de oxycodona / naloxona de base empleada en este caso es de 4:1.

Los comprimidos se realizan de la misma manera que en el ejemplo 4 (granulación de la oxycodona en granulador de alto cizallamiento). No se someten a ningún tratamiento térmico antes, durante o tras la compresión.

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

Tabla 20

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

Los comprimidos tras la compresión presentan las características físicas agrupadas en la tabla 21 a continuación.

Tabla 21

Descripción del comprimido	Redondo, plano, blanco
Diámetro	8 mm
Grosor	2,90 mm
Peso medio	175,8 mg
Dureza	315 N
Resistencia diametral	8,6 MPa

Se constata que es posible realizar comprimidos de resistencia muy grande al aplastamiento que pueden contener dos principios activos, en particular un agente opioide y un agente antagonista que bloquea su acción en el caso de una administración del comprimido por vía intravenosa.

## 5.2. Perfiles de disolución

Se realizan pruebas de disolución, como en los ejemplos anteriores, en las siguientes condiciones: Aparato de tipo 2 (palas) / 100 rpm / medio a pH 6,8 / volumen del medio de disolución: 900 ml / valoración mediante espectrofotometría UV en continuo a 225 nm / anchura de las cubas: 10 mm.

El perfil se facilita en la figura 8.

Se constata que estos comprimidos ultraduros presentan un perfil de disolución retardado (el 90% de principio activo liberado al cabo de 12 horas).

## Ejemplo 6: Comprimidos a base de derivados minerales

### 6.1. Preparación de los comprimidos

El objetivo de este ensayo es realizar comprimidos en los que se emplean excipientes minerales como agente principal de la matriz de compresión.

Se realizan comprimidos a base de oxycodona y de fosfato de dicalcio dihidratado (Emcompress<sup>®</sup>) en sustitución de los excipientes de tipo Kollidon SR<sup>®</sup> y Avicel PH 102<sup>®</sup> que se utilizaban en los ejemplos anteriores.

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

La fórmula general de fabricación de estos comprimidos (lote XCOX 5723) con dosis de 20 mg se presenta en la tabla 22 a continuación.

Tabla 22

Materias primas	Mg/cp	(%)
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	175,0	100,0

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

5

Las características físicas de los comprimidos tras la compresión se facilitan en la tabla 23 a continuación:

Tabla 23

Descripción del comprimido	Redondo, plano, blanco
Diámetro	6 mm
Grosor	3,16 mm
Peso medio	178,8 mg
Dureza	170 N
Resistencia diametral	5,7 MPa

10

Se constata que, una vez más, la resistencia al aplastamiento obtenida es muy superior a 4 MPa, aunque no haya sido necesaria ninguna etapa de calentamiento de la mezcla o de las herramientas de compresión.

#### 6.2. Perfil de disolución

15

A continuación se colocan los comprimidos así obtenidos en medio de disolución.

Las condiciones de disolución son las siguientes: aparato de tipo 2 (palas); velocidad de rotación de las palas: 100 rpm; medio a pH 6,8; volumen del medio de disolución: 900 ml; UV en continuo a 225 nm; cubas de 10 mm.

20

Los resultados se facilitan en la figura 9.

Se constata que los comprimidos obtenidos a partir de excipientes minerales pueden liberar la oxicodona de manera relativamente prolongada en el tiempo.

25

### Ejemplo 8: Pruebas de desviación de uso

#### 8.1. Ensayos de aplastamiento

30

El objetivo de este ejemplo es determinar la dificultad para romper o triturar, después eventualmente de obtener un polvo a partir de comprimidos de oxicodona similares a la invención con respecto a comprimidos de oxicodona de referencia (Oxycontin®).

Se eligieron cuatro medios de puesta en práctica para esta etapa y se clasificaron por orden creciente de dificultad:

35

- cuchillo (tipo Opinel®)
- cuchara para café
- alicates universales (tipo alicates extensibles)
- mortero y mano de mortero de vidrio (productos de vidrio del laboratorio)

40

Se determinó la evaluación de la dificultad de aplastamiento en función de la dureza del comprimido.

45

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

Tabla 24

Comprimido sometido a prueba	Grosor	Tamaño	Forma	Peso (mg)	Dureza (N)	Resistencia al aplastamiento (MPa)
OxyContin <sup>®</sup> 20 mg	3,43	Diámetro de 7,24 mm	Redondo, rosa	135,9	105	2,7
Invencción (20 mg)	3,30	Longitud de 11,0 mm Anchura de 5,5 mm	Oblongo, blanco	175,9	467	8,8

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

La utilización de los alicates permitió una trituración basta de los comprimidos (trozos de 1 a 2 mm), tanto para la referencia como para los comprimidos similares a la invención.

10 Tras la etapa de trituración basta con ayuda de la alicates, la utilización del mortero de laboratorio permite la obtención de un polvo fino en los dos casos. No obstante, la utilización del mortero con los comprimidos según la invención intactos no permite su aplastamiento.

15 Las dificultades de aplastamiento observadas con cada uno de los tipos de comprimidos en función de la herramienta empleada se agrupan en la tabla 25 a continuación:

Tabla 25

	Cuchillo	Cuchara para café	Alicates	Mortero
OxyContin <sup>®</sup> 20 mg	Corte fácil, pulverización	Aplastamiento fácil	Aplastamiento fácil, pulverización	Aplastamiento muy fácil
Invencción 20 mg	Corte difícil, sin aplastamiento	Aplastamiento imposible	Aplastamiento fácil, pulverización	Aplastamiento imposible (sin corte previo)

20 La referencia OxyContin<sup>®</sup> se aplasta bastante fácilmente independientemente del medio utilizado. Teniendo en cuenta que su dureza es baja, tiene tendencia a pulverizarse.

En cambio, el comprimido similar a la invención sólo se aplasta con los alicates universales, el cuchillo sólo permite cortar pero no aplastar. Tras el corte, los trozos pueden triturarse con el mortero.

25 8.2. Pruebas de disolución

30 Se someten un comprimido cortado en 2 con ayuda del cuchillo y un comprimido aplastado de manera basta con ayuda de los alicates a una prueba de disolución para analizar el impacto del corte y de la trituración sobre el perfil de disolución con respecto al comprimido entero. Esta prueba se realiza con el lote XCOX 5726 preparado según el ejemplo 4 y con Oxycontin<sup>®</sup> de referencia.

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

Los resultados de las disoluciones en el medio a pH 6,8 se facilitan en la tabla 26 a continuación y en la figura 11.

40

Tabla 26

Tiempo (h)	Oxycontin <sup>®</sup> 20mg lote 122810			Oxicodona 20mg XCOX 5726		
	Comprimido entero	Comprimido cortado en 2	Comprimido en trozos	Comprimido entero	Comprimido cortado en 2	Comprimido en trozos
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
6	86,0	92,9	99,0	41,7	64,8	81,9

Tiempo (h)	Oxycontin® 20mg lote 122810			Oxicodona 20mg XCOX 5726		
	Comprimido entero	Comprimido cortado en 2	Comprimido en trozos	Comprimido entero	Comprimido cortado en 2	Comprimido en trozos
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 el medio a pH 6,8, el perfil de disolución de la referencia es próximo al del objetivo de un comprimido desnudo, es decir sin recubrimiento retardante, mientras que el perfil del comprimido ("QD") similar a la invención es próximo al del objetivo de un comprimido de liberación retardada.

5 El hecho de cortar en dos el comprimido acelera la disolución y la aceleración se acentúa cuando el comprimido está en trozos para los dos tipos de comprimidos, haciendo que el principio activo esté disponible más rápidamente para la absorción por vía oral.

10 No obstante, el perfil de la oxicodona del comprimido "QD" triturado, similar a la invención, sigue siendo un perfil retardado.

### 8.3 Evaluación de la extracción del principio activo

15 Los comprimidos sometidos a prueba también fueron objeto de una evaluación desde el punto de vista de la extracción del principio activo destinada a una inyección.

El solicitante utilizó el kit denominado "Stéribox®" accesible en farmacia y destinado a un público de toxicómanos, con el objetivo de prevenir la transmisión de agentes patógenos mediante intercambio de jeringas contaminadas.

20 El Stéribox® contiene:

- dos jeringas de 1 ml,
- 25 - dos monodosis de agua de 5 ml para preparaciones inyectables,
- dos copelas o "Stéricup®"
- dos filtros.

30 La extracción de la oxicodona del producto de referencia y del comprimido similar a la invención se realiza de la siguiente manera con cada uno de los lotes:

- 35 - 2 ensayos con un comprimido entero,
- 2 ensayos con un comprimido triturado de manera basta con los alicates,
- 2 ensayos con un comprimido según la invención triturado con ayuda de los alicates, después del mortero y de la mano de mortero y
- 40 - 2 ensayos con un comprimido de referencia triturado directamente con el mortero.

El medio de extracción sometido a prueba es el agua presente en el Stéribox®, al volumen máximo disponible (2 ml).

45 El modo operatorio de la extracción empleado es el que se describe en el prospecto del Stéribox®:

- 1- introducir la muestra preparada (entera, triturada de manera basta o triturada) en la copela,
- 50 2- introducir 2 ml de agua con ayuda de una pipeta graduada,
- 3- mezclar con el émbolo de la jeringa durante 2 minutos,
- 4- calentar el contenido de la copela con un mechero durante 1 minuto,
- 55 5- verificar el volumen que queda tras el calentamiento: quedan 1,7 ml

6- filtrar la disolución con ayuda del filtro estéril contenido en el Steribox® que se ha introducido previamente en la jeringa. Ayudarse si es necesario con una pipeta para poner la disolución de la copela en la jeringa,

7- diluir el filtrado en agua para tener una concentración teórica de principio activo de 20 mg/100 ml

8- realizar el análisis sustituyendo el disolvente de extracción por agua para el testigo y el ensayo.

Los resultados de los contenidos obtenidos y de los rendimientos de extracción para cada uno de los ensayos se resumen en la tabla 27 a continuación.

Tabla 27

	Oxycontin 20 mg lote 122810			Oxicodona 20 mg XCOX 5726		
	Comprimido entero	Comprimido triturado de manera basta	Comprimido triturado	Comprimido entero	Comprimido triturado de manera basta	Comprimido 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%
* El resultado es con respecto a un único ensayo, al ser el segundo poco claro, no pudo aprovecharse el resultado.						

Se constata que el rendimiento de extracción es bajo cuando el comprimido todavía está entero, independientemente del comprimido empleado.

No obstante, los rendimientos de extracción son más elevados para Oxycontin® en todos los ensayos. En particular, cuando el comprimido similar a la invención se tritura de manera basta, libera casi 5 veces menos principio activo que el producto de referencia utilizado en las mismas condiciones.

Estos resultados muestran que la desviación de uso por vía intravenosa puede realizarse más fácilmente con Oxycontin® que con los comprimidos de oxicodona "QD" similares a la invención.

Unos simples alicates bastarán para obtener una buena extracción del comprimido de Oxycontin® mientras que en el caso de la oxicodona "QD" hará falta un herramienta adicional para obtener una trituración eficaz y aumentar así el de extracción. Por tanto, los comprimidos similares a la invención son particularmente eficaces para frenar el uso con desviación con fines de drogadicción de principios activos opioides.

## REIVINDICACIONES

1. Comprimidos matriciales insolubles en agua a base de oxicodona o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden liberar la oxicodona en el organismo de manera prolongada en el tiempo y que comprenden la oxicodona en el interior de una matriz de compresión, estando dicha matriz constituida por una mezcla de celulosa microcristalina y por [poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona (80:20)], comprendiendo además dicha matriz de compresión un agente que aumenta la viscosidad que permite la formación de un gel cuando se disuelve el comprimido en un mínimo de agua, caracterizados por que:
- la oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representa del 10 al 50% en peso del peso total del comprimido,
  - dicha matriz de compresión representa del 50 al 98% en peso del peso total de dicho comprimido, ventajosamente del 85 al 95%,
  - dicha mezcla de celulosa microcristalina y de [poli(acetato de vinilo)/polivinilpirrolidona (80:20)] representa del 40 al 100%, ventajosamente del 50 al 90% en peso del peso total de la matriz, y
  - se obtienen aplicando unas fuerzas de compresión comprendidas entre 10 kN y 160 kN.
2. Comprimidos matriciales según la reivindicación 1, caracterizados por que dicha matriz de compresión además comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende los agentes antiadhesión, los agentes que pueden mejorar la cohesión de los comprimidos durante la compresión, los agentes de carga, los lubricantes, los plastificantes, los agentes de relleno, los edulcorantes y los colorantes.
3. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que dicha matriz de compresión además comprende por lo menos una o varias de las siguientes sustancias (a) a (e) o su mezcla:
- a) una sustancia que irrita las vías nasal y/o faríngea,
  - b) una sustancia emética,
  - c) un colorante aversivo,
  - d) una sustancia de sabor amargo,
  - e) un antagonista de la oxicodona.
4. Comprimidos matriciales según la reivindicación 3, caracterizados por que el agente antagonista es la naloxona o la naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizados por que comprenden un recubrimiento externo.
6. Comprimidos matriciales según la reivindicación 5, caracterizados por que dicho recubrimiento externo está constituido por al menos un polímero retardante ventajosamente seleccionado de entre el grupo que comprende los derivados de etilcelulosa y los polímeros metacrílicos.
7. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que comprenden un recubrimiento externo constituido por etilcelulosa.
8. Comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados por que pueden liberar la oxicodona a lo largo de un periodo superior a 12 horas.
9. Comprimidos matriciales según la reivindicación 8, caracterizados por que pueden liberar la oxicodona a lo largo de un periodo superior a 20 horas.
10. Comprimidos matriciales a base de oxicodona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que presentan un perfil plasmático tras una administración única en el ser humano, tal que la razón de la  $C_{m\acute{a}x}$  observada tras la administración de dichos comprimidos con respecto a la  $C_{m\acute{a}x}$  observada tras la administración de comprimidos de Oxycontin<sup>®</sup> de liberación prolongada ("Oxycontin<sup>®</sup> extended release") de igual dosificación no supera 0,7.
11. Comprimidos matriciales a base de oxicodona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que presentan un perfil plasmático tras la administración única en el ser humano, tal que la razón del AUC-observada para dichos comprimidos con respecto al AUCOo observada para comprimidos de Oxycontin<sup>®</sup> de

liberación prolongada (“*Oxycontin® extended release*”) de igual dosificación está comprendida en el intervalo del 80 al 125%.

5 12. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados por que son susceptibles de ser administrados una vez al día.

13. Procedimiento de fabricación de los comprimidos matriciales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

10 - mezclar la oxiconona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o su mezcla con el o los excipientes de la matriz de compresión,

- eventualmente granular, y

15 - comprimir dicha mezcla, estando las fuerzas de compresión aplicadas comprendidas entre 10 kN y 160 kN.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado por que la etapa de compresión se realiza sin que la mezcla para compresión o las herramientas de compresión sean sometidas a una etapa de calentamiento antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

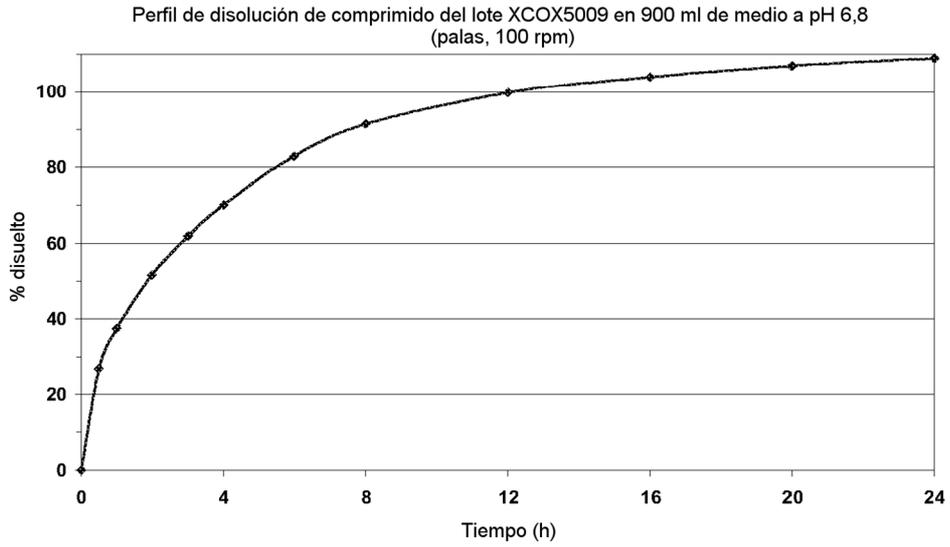
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14, caracterizado por que además comprende una etapa de recubrimiento de dicho comprimido matricial.

25 16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado por que además comprende una etapa de maduración de dicho recubrimiento externo.

17. Composición farmacéutica en forma de comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su utilización como medicamento.

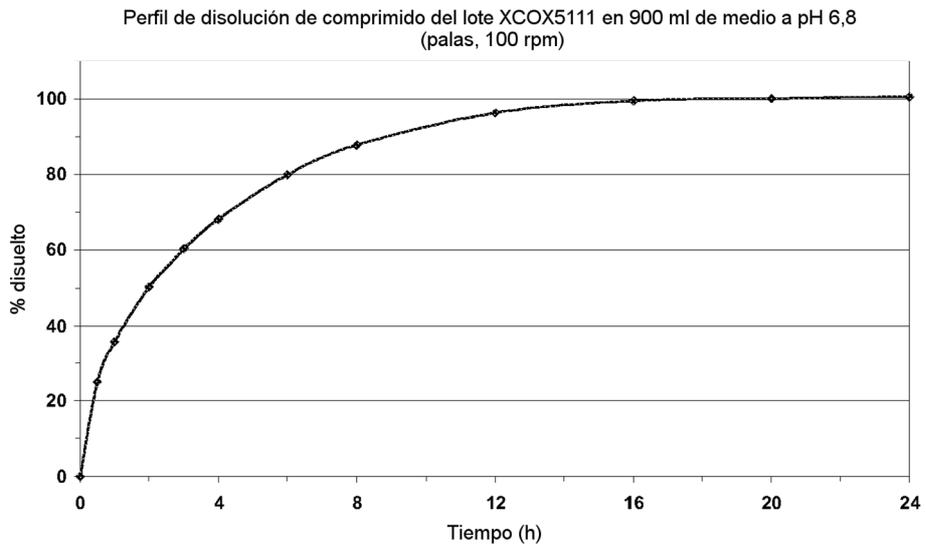
**Figura 1**

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



**Figura 2**

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



**Figura 3**

Perfiles de disolución a pH 6,8 de comprimidos según el ejemplo 2, recubiertos con película con una capa de etilcelulosa EC30 D y habiéndose sometido a una etapa de maduración

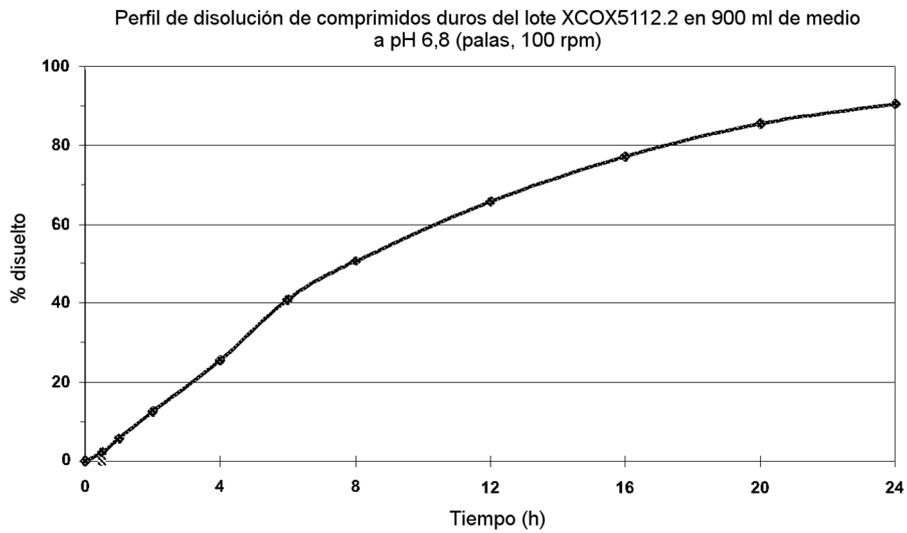
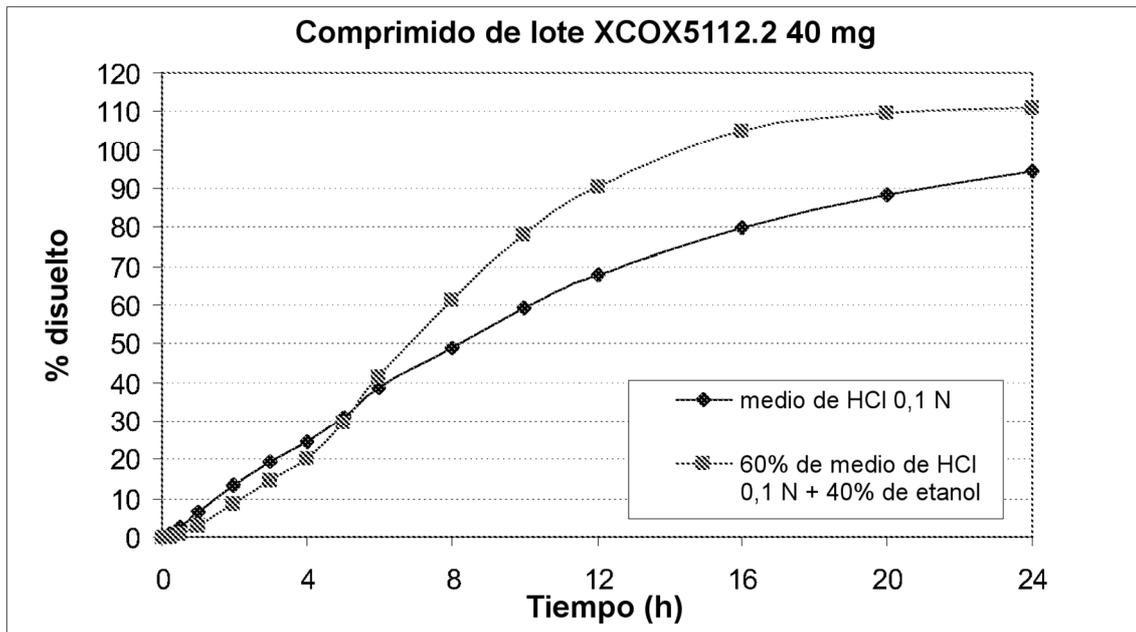


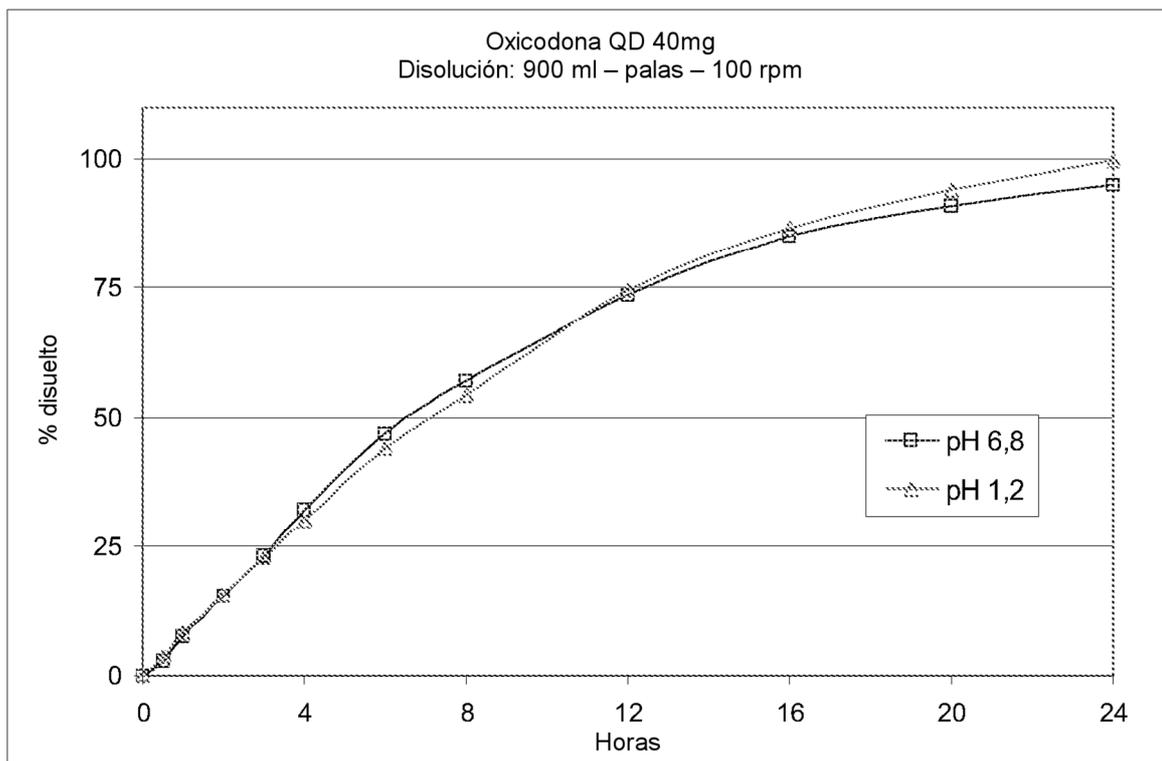
Figura 4

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



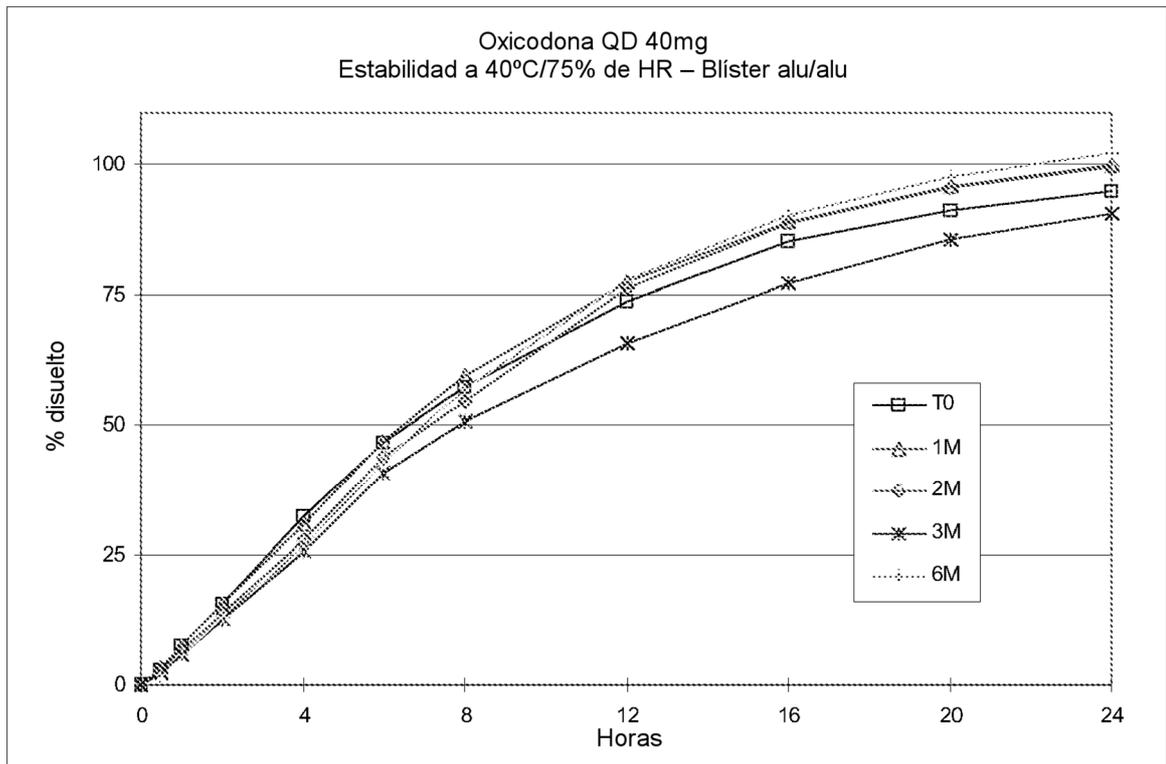
**Figura 5**

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



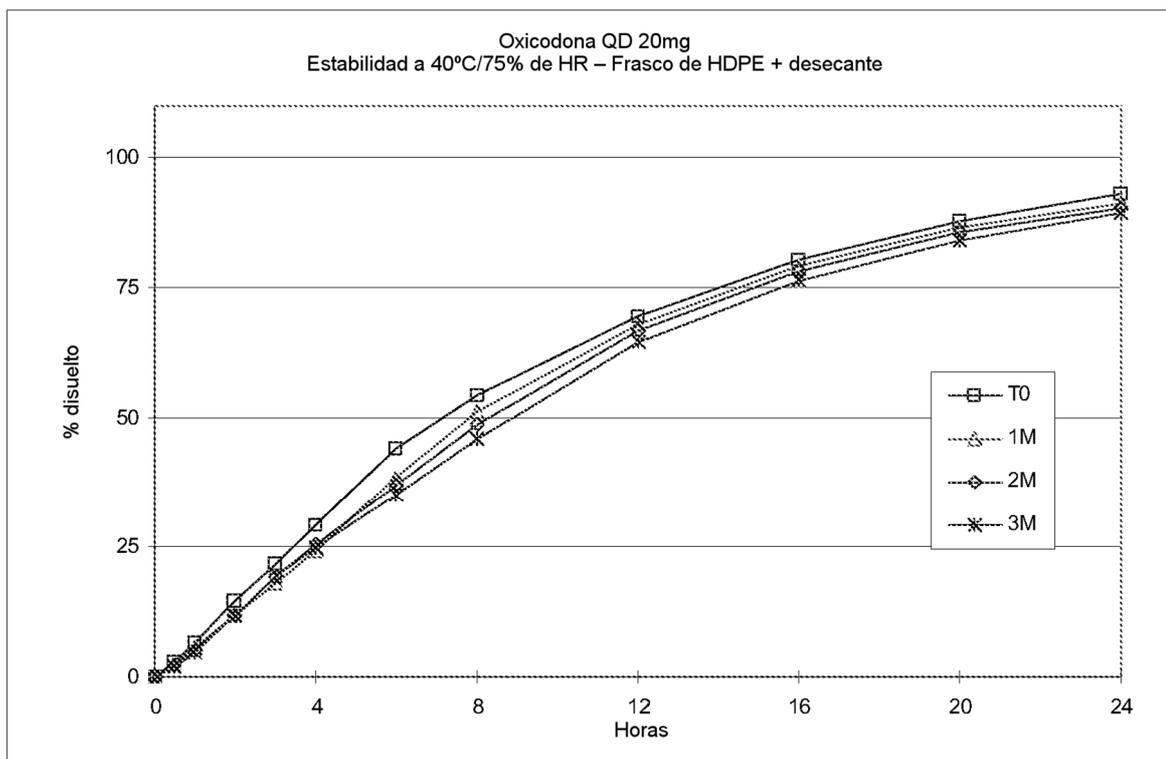
**Figura 6**

Perfiles de disolución a lo largo de 24 horas de comprimidos de oxicodona con dosis de 40 mg según la invención tras un periodo de almacenamiento en blísters alu/alu en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses



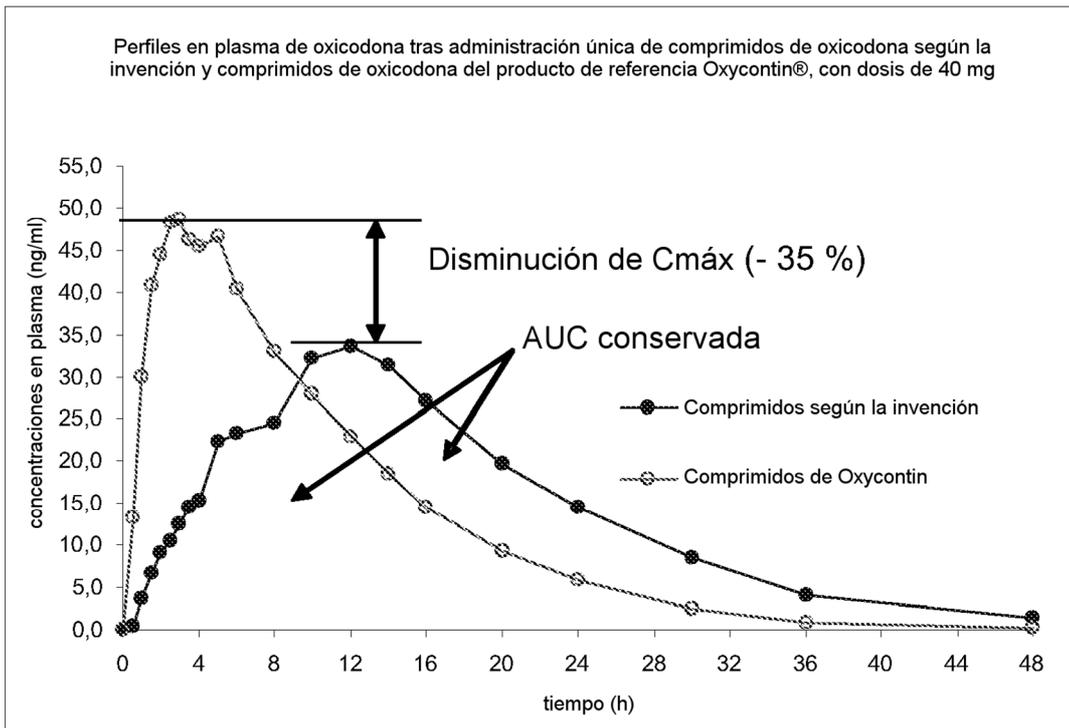
**Figura 7**

Perfiles de disolución a lo largo de 24 horas de comprimidos de oxycodona con dosis de 20 mg según la invención tras un periodo de almacenamiento en botellas de HDPE con un deshidratante en condiciones de estabilidad acelerada de 1 mes, 2 meses y 3 meses.



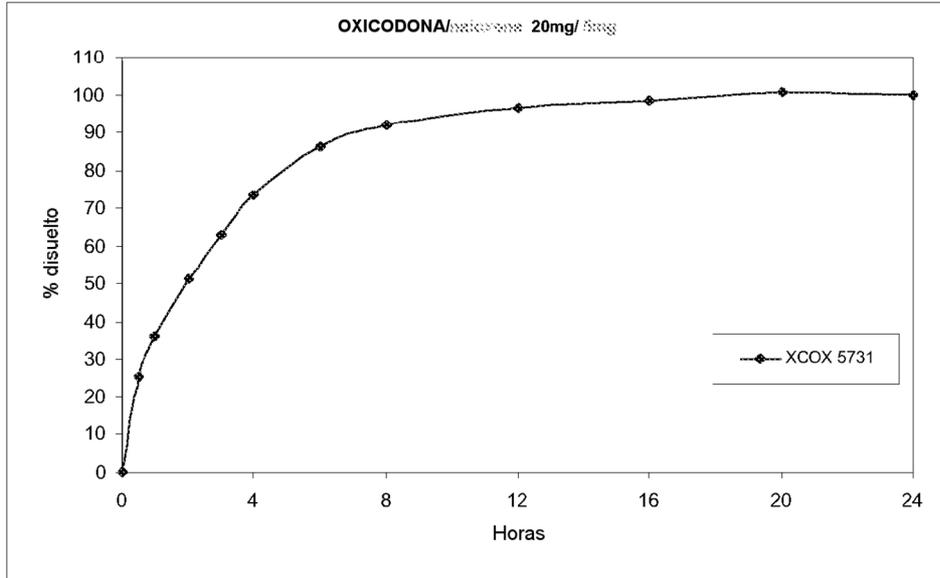
**Figura 8**

Perfiles en plasma de oxycodona tras administración única de comprimidos de oxycodona con dosis de 40 mg según la invención y comprimidos de oxycodona del producto de referencia Oxycontin®, con dosis de 40 mg



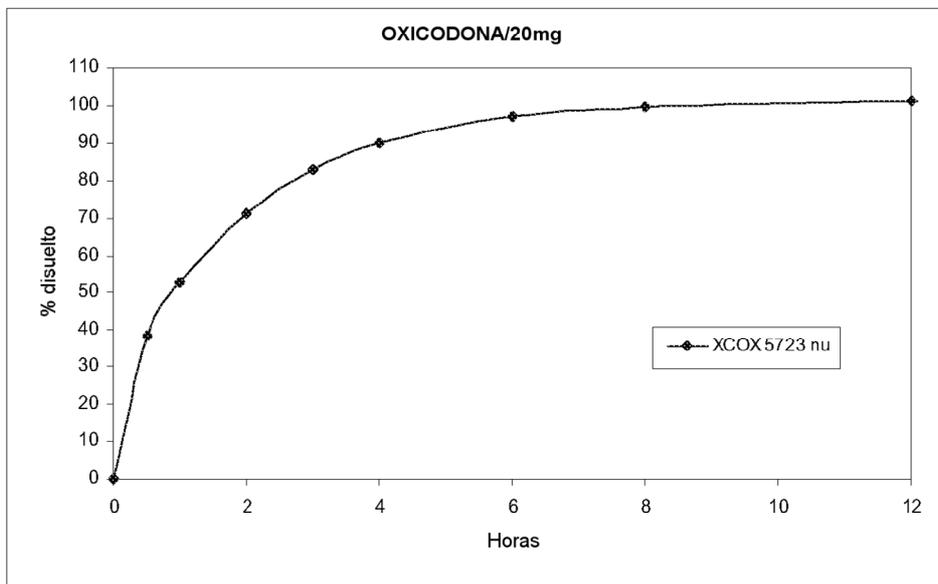
**Figura 9**

Perfil de disolución a lo largo de 24 horas de comprimidos no recubiertos, ultraduros, de oxicodona y de naloxona a pH 6,8



**Figura 10**

Perfiles de disolución a lo largo de 10 horas de comprimidos no recubiertos, ultraduros, de oxicodona que comprenden una matriz a base de excipientes minerales con dosis de 20 mg a pH 6,8



**Figura 11**

Perfiles de disolución de comprimidos según la invención (“QD”) y de comprimidos del producto de referencia Oxycontin® (ref.) a pH 6,8, para comprimidos enteros, cortados en dos o triturados (“en trozos”)

