

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 328**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/EP2012/074671**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12795478 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2787980**

54 Título: **Comprimido susceptible de luchar contra el uso indebido por vía inyectable**

30 Prioridad:

06.12.2011 FR 1161249

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

28.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE y
CONTAMIN, PAULINE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 702 328 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

Comprimido susceptible de luchar contra el uso indebido por vía inyectable.

5 El uso indebido o el uso incorrecto voluntario (o también, según el término anglosajón “*drug-abuse*”) califica la utilización indebida con fines toxicómanos de algunos medicamentos, en particular de algunos agentes psicotrópicos o estupefacientes, tales como los opioides o sus derivados, utilizados en terapéutica en el tratamiento de los dolores severos o en el tratamiento de la adicción a las drogas opiáceas.

10 En el caso de un uso indebido por inyección, el comprimido o la cápsula que contiene los principios activos de interés se reduce a polvo fino con la ayuda de cualquier medio posible a disposición del toxicómano, en particular con la ayuda de un mortero o de un mechero, incluso por simple masticación o mordiendo el comprimido. El polvo basto obtenido, que contiene necesariamente los excipientes inicialmente presentes en la forma galénica, puede entonces ser disuelto en un pequeño volumen de líquido (algunos mililitros), a veces previamente calentado y/o adicionado con ácido en el caso de algunos activos presentes en su forma base (heroína marrón, morfina base). El líquido obtenido puede después ser filtrado brevemente para limitar la introducción en la sangre de grandes partículas, con la ayuda de un filtro de cigarrillo, por ejemplo antes de ser inyectado por vía intravenosa.

20 En este caso, el principio activo está disponible inmediatamente en la sangre, procurando el efecto psicotrópico inmediato buscado por el toxicómano.

El uso indebido se acompaña además de numerosos riesgos sanitarios relacionados directamente con la inyección de los excipientes y de los residuos de trituración no purificados, poco o mal filtrados y no estériles.

25 Se conoce en el estado de la técnica la solicitud WO 2007099152. Esta solicitud se refiere a unos comprimidos matriciales de liberación prolongada, insolubles en agua y ultraduros. Estos comprimidos matriciales comprenden un principio activo dispersado dentro de una matriz de compresión constituida por lo menos por un excipiente seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de retardo independientes del pH e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas.

30 Este tipo de comprimidos permiten evitar los fenómenos de uso incorrecto involuntario cuando se toma el comprimido en presencia de alcohol o cuando es mordido accidentalmente por el paciente. Los comprimidos descritos en el documento WO 2007099152 también permiten evitar el uso incorrecto voluntario impidiendo el uso indebido de activo por vía oral y nasal.

Sin embargo, estos comprimidos no permiten impedir el uso indebido de activo por vía inyectable.

40 Se conoce también en el estado de la técnica el documento US nº 4.070.494. Este documento se refiere a unas composiciones farmacéuticas que evitan el uso indebido de principio activo por vía parenteral, limitando la extracción de activo en presencia de agua. Estas composiciones comprenden un excipiente que se gelifica en agua.

45 Sin embargo, en este documento, no se aporta ninguna solución para evitar la extracción de activo en medio ácido o hidroalcohólico.

50 Se conoce también el Oxycontin[®], comprimido de oxicodona ampliamente usado de manera indebida por los toxicómanos. Su formulación ha sido revisada para limitar los abusos. Sin embargo, incluso después de la reformulación, el uso indebido por vía inyectable todavía es posible.

55 Existe por lo tanto una necesidad real para la elaboración de una composición farmacéutica que dificulte, incluso imposibilite la extracción de principio activo en cualquier medio líquido, ya sea acuoso (sea cual sea el pH) o hidro-alcohólico, en particular en el ácido clorhídrico, el vinagre, el zumo de limón, el etanol al 40%, el etanol al 50%, el etanol al 60%, el etanol al 70%, el etanol al 80%, el etanol al 90% y el etanol al 96%.

Esta forma farmacéutica debe, por otro lado, ser fabricada mediante un procedimiento de fabricación extremadamente simple, rápido y poco costoso.

60 El objetivo de la presente invención es por lo tanto proponer una composición farmacéutica oral sólida de liberación prolongada para su utilización como medicamento para luchar contra el uso indebido por vía inyectable.

Así, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica oral en forma de comprimido de liberación prolongada que comprende:

- 65 - por lo menos un principio activo susceptible de ser usado indebidamente con fines de drogadicción,

- una mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona,
- goma xantana,
- un carbómero.

5 Definiciones

En la presente invención, se entiende por “liberación prolongada”, la liberación de uno o varios principios activos en el organismo durante unos periodos superiores a 6 horas, más preferentemente superiores a 8 horas, incluso por un periodo superior a 24 horas, haciendo posible una administración de estos activos o bien en dos tomas por día, o bien en una sola toma por día.

En el marco de la presente invención, los términos uso incorrecto voluntario, uso indebido o *drug-abuse* se emplean para designar cualquier alteración intencional de las formas galénicas. En particular, el concepto de uso incorrecto voluntario se refiere a la reducción en forma de polvo de comprimidos y después su disolución en una pequeña cantidad de líquido para una inyección parenteral.

Preferentemente, se entiende por “luchar contra el uso indebido por vía inyectable” que la cantidad de principio activo extraído en un medio hidro-alcohólico es inferior a la de Oxycontin[®], es decir inferior a 40% de activo extraído. La cantidad de principio activo extraído en un medio acuoso es inferior a la del Oxycontin[®], es decir inferior al 25% de activo extraído.

Se entiende por “solución acuosa” cualquier medio líquido, sea cual sea su pH: ácido, neutro o básico, que contiene por lo menos una parte de agua. Se puede citar como ejemplos el agua, el vinagre, el zumo de limón, las gaseosas, etc.

En la presente invención, la expresión “solución hidro-alcohólica” se define como cualquier medio líquido que contiene por lo menos una parte de agua y una parte de etanol, tal como etanol al 40%, etanol a 50%, etanol al 60%, etanol al 70%, etanol al 80%, etanol al 90% y etanol al 96%.

Se entiende por “carbómero” o “Carbopol[®]” un polímero de ácido acrílico de alto peso molecular reticulado con sacarosa alfílica o éteres alfílicos de pentaeritritol (handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, p111). Por ejemplo, se trata del carbómero 910, del carbómero 934, del carbómero 934P, del carbómero 940, del carbómero 941, del carbómero 71G, del carbómero 980, del carbómero 971P o del carbómero 974P. La viscosidad de dicho carbómero está comprendida entre 4000 y 60000 cP al 0,5% p/p.

En el marco de la presente invención, se entiende por “comprimido” unos comprimidos matriciales, unos comprimidos multicapas, unos microcomprimidos.

Descripción

La composición de acuerdo con la invención puede contener uno o varios principios activos susceptibles de ser usados indebidamente que pueden ser de cualquier naturaleza. Se seleccionarán ventajosamente unos principios activos destinados a ser liberados en el organismo de manera prolongada, es decir durante periodos de tiempo de por lo menos 6 horas y preferentemente superiores a 12 horas, más preferentemente aún superiores a 20 horas.

Así, los comprimidos de acuerdo con la invención se emplean preferentemente para el suministro prolongado de activos que pertenecen a la familia de los agentes sicotrópicos, es decir capaces de actuar sobre el síquismo mediante unos efectos estimulantes, tranquilizantes o alucinógenos.

Así, los principios activos utilizables en el marco de la invención son preferentemente unos derivados y/o unos alcaloides del opio, naturales o de síntesis tales como la codeína, la narceína, la noscapina y sus sales.

Los activos utilizables según la invención pertenecen además al grupo que comprende la morfina, sus derivados y sus sales y en particular los morfínicos tales como la folcodina, la nalorfina, la codeína, la hidrocodona, la folcodina, la dihidrocodeína, la hidromorfona, y los morfínicos tales como la buprenorfina, el butorfanol, el dextrometorfano, la nalbufina, la naltrexona, la naloxona, el nalmeveno, la hidrocodona, la oximorfona y la oxicodona, y de manera general todos los análogos de la morfina y todos los analgésicos morfínicos, tales como el fentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo, el tramadol, la apomorfina y la etorfina.

La presente invención se refiere también a los derivados de alcaloides, naturales o de síntesis que tienen un efecto sicotrópico, tales como la cocaína y sus derivados, la heroína, el cannabis y los cannabinoides.

Finalmente, la presente invención se refiere también a todas las sustancias utilizadas actualmente en terapéutica como tratamiento de sustitución a las adicciones y la ayuda a la abstinencia, tales como la metadona y la buprenorfina por ejemplo, muy propensas al uso indebido.

- 5 De manera general, la presente invención se puede considerar también para todas las demás clases terapéuticas de medicamentos actualmente propensas al uso indebido, y en particular los antipsicóticos, los tranquilizantes, los hipnóticos, los analgésicos, los ansiolíticos, en particular la clase de las benzodiazepinas, los anfetamínicos.
- 10 El o los principios activos presentes en la composición representan entre el 1 y el 70% en peso del peso total de la composición. Ventajosamente, el o los principios activos representan del 5 al 50% en peso del peso total de la composición y aún más ventajosamente del 10% al 40% en peso del peso total de la composición.
- 15 También es posible cuantificar el principio activo en miligramos (mg). Así, el o los principios activos presentes en la composición representan entre 0,1 y 500 mg en el comprimido. Ventajosamente, el o los activos representan de 1 mg a 200 mg en el comprimido. Por ejemplo, un comprimido de oxicodona comprende de 5 a 80 mg de oxicodona.
- 20 Por ejemplo, un comprimido de hidromorfona comprende de 4 a 64 mg de hidromorfona y un comprimido de morfina de 5 a 200 mg de morfina.
- El o los principios activos contenidos en la composición según la invención pueden estar presentes en cualquier forma conocida por el experto en la materia, en particular en forma de polvo, de cristales o de gránulos.
- 25 La composición de acuerdo con la invención contiene también una mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona. La relación de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona en la mezcla está comprendida entre (95:5) y (70:30), preferentemente es de (80:20).
- 30 La mezcla de acetato de polivinilo (PVA) y de polivinilpirrolidona (PVP) representa del 10 al 80% en peso del peso total de la composición, preferentemente del 15 al 70% en peso del peso total de la composición y aún más preferentemente del 20 al 60% en peso del peso total de la composición.
- 35 La goma xantana está presente también en la composición según la invención. Representa del 1 al 88% en peso del peso total de la composición, y más particularmente del 3 al 50% en peso del peso total de la composición, preferentemente del 10 al 40%, de manera aún más preferida del 5 al 30%, de manera particularmente preferida del 15 al 25%.
- 40 La composición de acuerdo con la invención contiene además un carbómero (Carbopol®). Las cantidades de carbómero representan del 1 al 88% en peso del peso total de la composición, y más particularmente del 2 al 50%, preferentemente del 5 al 40%, de manera aún más preferida del 8 al 30%, de manera particularmente preferida del 10 al 30% en peso del peso total de la composición.
- 45 De manera sorprendente, los inventores han descubierto que la asociación específica de los compuestos descritos anteriormente permite impedir el uso indebido por vía inyectable cuando la forma farmacéutica se reduce a polvo con vistas a ser disuelta en un volumen inyectable de una solución acuosa o hidro-alcohólica.
- En efecto, cuando la composición según la presente invención se reduce a forma de polvo y se pone después en solución acuosa (incluso para unos pH < 3) o hidro-alcohólica, se forma un gel, que atrapa el activo y dificulta la administración por vía parenteral.
- 50 Además, a la vista del grosor del gel formado, el toxicómano se disuadirá en gran medida de inyectarse este tipo de composición.
- Por otro lado, el hecho de que esta composición sea insoluble en medio alcohólico evita la liberación masiva de principio activo en el organismo durante una toma concomitante con alcohol y asegura el uso incorrecto accidental.
- 55 Otra ventaja de esta composición es que limita el uso indebido por vía nasal. En efecto, cuando la composición se reduce a forma de polvo con el fin de ser absorbida por vía nasal, se forma un gel al contacto con las secreciones mucosas, atrapando así el activo.
- 60 La composición farmacéutica de la presente invención presenta también una resistencia al aplastamiento de por lo menos 4 MPa, ventajosamente de por lo menos 6 MPa. En la presente solicitud, se empleará al mismo tiempo la noción de resistencia al aplastamiento y la noción de dureza tales como se describen en la solicitud WO 2007099152 para caracterizar los comprimidos.
- 65 Gracias a su resistencia al aplastamiento, la composición de la invención permite limitar el uso indebido por vía oral. En efecto, la composición presenta una estructura que limita los riesgos de trituración mediante unas técnicas utilizadas habitualmente por los toxicómanos (aplastamiento bajo una taza o entre dos cucharas) o por

masticación.

5 Según otro aspecto de la invención, los inventores se han sorprendido también de constatar que cuando se añade a la composición según la invención un agente modificador de pH; y cuando la composición se reduce a polvo y se pone en solución acuosa o hidro-alcohólica, el gel resultante posee una viscosidad tal que el gel ya no puede pasar a través de una aguja de un calibre 20. Esta propiedad es destacable ya que erradica cualquier tentativa de administración por vía inyectable.

10 El agente modificador de pH según la invención comprende por lo menos uno de compuestos siguientes: ácido cítrico, bicarbonato de sodio, ácido fumárico, fosfato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y carbonato de sodio.

15 Así, la presente composición farmacéutica puede comprender del 0,1 al 30% en peso del peso total de la composición de agente modificador de pH, preferentemente del 0,5 al 20% en peso del peso total de la composición de agente modificador de pH y aún más preferentemente del 1 al 10% en peso del peso total de la composición de agente modificador de pH.

20 Ventajosamente, se ha constatado también que la presencia de agente modificador de pH puede hacer la liberación del activo pH-independiente durante su trayectoria en el tracto gastrointestinal. Así, la liberación del activo puede no ser perturbada por las variaciones de pH de los diferentes medios.

Dicha composición farmacéutica puede comprender también por lo menos una de las sustancias (a) a (e) siguientes o su mezcla:

- 25 - (a) una sustancia que irrita las vías nasal y/o faríngea,
- (b) un antagonista del o de los principios activos susceptible de ser usados inadecuadamente con fines de drogadicción,
- 30 - (c) una sustancia emética,
- (d) un colorante como agente aversivo
- 35 - (e) una sustancia con sabor amargo.

40 Cuando el principio activo es un derivado opiáceo natural o de síntesis, el antagonista se seleccionará ventajosamente de entre el grupo que comprende la naloxona, la naltrexona, el nalmefeno, el nalid, la nalmexona, la nalorfina y la nalufina, estando estos diferentes compuestos cada uno en forma farmacéuticamente aceptable, en particular en forma de base, de sal o en forma solvatada. Estos antagonistas están presentes a dosis utilizadas habitualmente, en particular a razón de 0,5 a 100 mg por composición.

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

45 Según un modo particular de la invención, la composición puede ser peliculada con la 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.

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

55 Por otro lado, el recubrimiento externo se puede aplicar para ralentizar aún más la difusión del principio activo. Se podrán utilizar para este fin diferentes grados de etilcelulosa o de polímeros metacrílicos bien conocidos por el experto en la materia.

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

Este tipo de recubrimiento puede comprender por lo tanto 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 enumeradas anteriormente.

65 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.

5 Estos excipientes se pueden aplicar en la superficie de la composición de manera habitual por pulverización de una solución o suspensión del agente de recubrimiento en un disolvente, en turbina perforada o en lecho fluidizado, por ejemplo.

La composición de acuerdo con la invención se puede adaptar a cualquier forma galénica, en particular puede presentarse en forma de comprimido matricial, de comprimido multicapa o de microcomprimidos.

10 Comprimido matricial

Se habla de “matriz” para designar una composición farmacéutica cuya estructura interna es homogénea e idéntica desde el centro hacia la periferia de la composición.

15 La composición según la presente invención está compuesta por una mezcla homogénea de principio activo en forma de polvo o de gránulos y por lo menos por una mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona asociada con goma xantana y Carbopol.

20 Más particularmente, el o los principios activos pueden ser introducidos directamente en la mezcla por compresión, montados sobre soportes (obtención de microgránulos) o granulados por vía húmeda o seca (obtención de gránulos).

25 Cuando el o los principios activos están presentes en forma de microgránulos, estos microgránulos pueden ser obtenidos de manera clásica por depósito (montaje) del o de los activos en la superficie de soportes farmacéuticamente neutros, tales como microbolas prefabricadas a base de celulosa o de una mezcla de azúcar y de almidón y vendidas bajo el término de “sugar spheres” o también unos granulados de otros excipientes, como la lactosa, por ejemplo.

30 El procedimiento de depósito (montaje) del activo se realiza de manera clásica y conocida por el experto en la materia y puede variar en función de la naturaleza, de la cantidad y de la fragilidad del o de los principios activos a depositar. Así, el depósito (montaje) se puede efectuar por pulverización de una solución o suspensión del o de los principios activos en la superficie del soporte neutro o la pulverización del o de los activos en polvo a la superficie del soporte previamente humidificado con la ayuda de una solución de agente aglutinante.

35 Los gránulos de principios activos también puede ser obtenida por granulación por vía seca o por vía húmeda del o de los principios activos de interés, generalmente en presencia de por lo menos un agente aglutinante y de un líquido de humectación, llegado el caso, según unas técnicas bien conocidas también por el experto en la materia. Esta etapa de granulación mejora la uniformidad del contenido de los comprimidos fabricados.

40 Los gránulos así obtenidos se mezclan con:

- la mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona,
- la goma xantana, y
- el Carbopol,

45 y después se comprime la mezcla.

50 Así, la estructura matricial del comprimido según la invención es extremadamente simple, lo cual facilita su fabricación industrial, 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 antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

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

60 La duración excepcional de los comprimidos según la invención se puede obtener sin que sea necesario hacer sufrir a la mezcla para compresión (matriz de compresión y principio activo) y/o a las herramientas de compresión (prensa) una etapa de calentamiento previamente o durante la compresión.

65 Según otro modo de realización de la invención, y cuando su granulometría lo permita, se mezcla el principio activo directamente con los excipientes que constituyen la matriz de compresión, y después se comprime la

mezcla directamente.

5 Finalmente, otro modo posible de realización de la invención consiste en mezclar el principio activo con el o los excipientes de la matriz de compresión, y después en granular esta mezcla por vía seca o húmeda con el fin de obtener unos gránulos directamente compresibles.

Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden ser de cualquier forma y tamaño que permita obtener unos comprimidos de dureza elevada.

10 La presente invención está por lo tanto adaptada a la fabricación tanto de comprimidos débilmente dosificados en activo como de comprimidos fuertemente dosificados.

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

- 15
- mezcla del o de los principios activos con el o los excipientes de la matriz,
 - eventualmente granulación, y

20

 - compresión de dicha mezcla en unas condiciones seleccionadas de manera que dicho comprimido presente una resistencia al aplastamiento de por lo menos 4 MPa, ventajosamente de por lo menos 6 MPa,
 - eventualmente recubrimiento del comprimido.

25 La compresión se realiza sobre máquina de comprimir rotativa. Se deben seleccionar los parámetros de compresión para que permitan generar unos comprimidos de dureza adaptada a la presente invención. Sin embargo, no es necesario hacer sufrir a la mezcla para compresión o a las herramientas de compresión cualquier etapa de calentamiento antes y/o durante la compresión con el objetivo de alcanzar la excepcional

30 dureza observada en los comprimidos de acuerdo con la invención. Las fuerzas de compresión aplicadas están comprendidas entre 5 kN y 60 kN, ventajosamente entre 10 kN y 30 kN. Se seleccionan por ser compatibles con el material de los punzones y para ser utilizables a cadencias industriales, permitiendo al mismo tiempo obtener unos comprimidos cuya resistencia a la ruptura sea superior a 4 MPa, y preferentemente superior a 6 MPa.

35 Cuando el polímero de recubrimiento del comprimido es un polímero de retardo, los comprimidos recubiertos de acuerdo con la invención pueden sufrir ventajosamente una fase de maduración de dicho polímero de recubrimiento con el fin de garantizar su estabilidad física y química. Esta etapa se realiza en unas 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

40 un porcentaje de humedad relativa del 50 al 99%. Esta etapa se puede realizar en estufa o en turbina.

Los comprimidos multicapas

45 Para paliar eventuales problemas de compatibilidad química entre el activo contenido en la forma farmacéutica y algunos excipientes de la fórmula o entre dos activos de la fórmula, la forma farmacéutica puede ser ventajosamente una forma multicapa. Así, se pueden separar los componentes que no son compatibles químicamente, por ejemplo, la goma xantana puede estar contenida en una capa con el activo y el carbómero en otra capa.

50 Se conservan las propiedades de resistencia al aplastamiento y la forma farmacéutica, mientras se reduce a polvo, permite limitar la extracción en los medios acuosos/o hidro-alcohólicos de la misma manera que la forma matricial.

Los microcomprimidos

55 Se entiende por "microcomprimidos" unos comprimidos de menos de 4 mm de diámetro.

La invención tiene también por objeto una forma farmacéutica oral que comprende unos microcomprimidos a base de dos poblaciones de microcomprimidos de aspecto exterior idéntico. La primera población (1) comprende por lo menos un agente gelificante y por lo menos un principio activo que puede crear una dependencia y la

60 segunda población (2) comprende por lo menos un agente gelificante de tipo carbómero. Esta forma farmacéutica oral comprende unos microcomprimidos cuya utilización abusiva por aplastamiento y después inyección o inhalación no es posible. Estos microcomprimidos pueden ser introducidos en el interior de una cápsula.

65 Otra variante de los microcomprimidos es asociar dos poblaciones constituidas por componentes idénticos pero

hacer variar las cantidades de principio activo así como los excipientes y mezclar estas dos poblaciones de microcomprimidos.

5 El procedimiento de fabricación de los microcomprimidos es idéntico al descrito en el párrafo comprimido matricial.

Ejemplos

10 **Ejemplo 1: Ejemplo comparativo desprovisto de los elementos esenciales de la invención de preparación de un comprimido matricial de oxycodona HCl dosificado a 40 mg que contiene goma xantana como único agente gelificante, pero no carbómero**

Componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Oxycodona granulada	43,68	29,12
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	75,27	50,18
3. Goma xantana	30,00	20,00
4. Syloid	0,30	0,20
5. Estearato de magnesio	0,75	0,50
Total	150,00	100,00
Dureza	322 N	
Resistencia a la ruptura	7,7 MPa	

15 En el ejemplo 1, los componentes 1 a 4 se tamizan sobre 500 µm, y después se mezclan en el Turbula durante 10 minutos. El estearato de magnesio se añade después y se mezcla durante 1 minuto suplementario para lubricación. La mezcla se comprime después directamente sobre prensa rotativa Sviac, equipada con unos punzones redondos de 7 mm de diámetro, con una fuerza de 16 kN. La dureza que resulta corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 7 MPa.

20 Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	0%	58%

25 Cuando se tritura el comprimido y después se reparte con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxycodona HCl recogida después de la filtración es del 58% de la dosis inicial. Por lo tanto, el comprimido matricial de oxycodona HCl dosificado a 40 mg que contiene la goma xantana como único agente gelificante no permite impedir la extracción de activo en etanol al 96%.

30 **Ejemplo 2: Ejemplo comparativo desprovisto de los elementos esenciales de la invención de preparación de un comprimido matricial de oxycodona HCl dosificado a 40 mg que contiene un carbómero como único agente gelificante pero no goma xantana**

componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Oxycodona granulada	43,55	28,46
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	81,19	53,07
3. Carbómero (Carbopol®)	27,00	17,65
4. Syloid	0,36	0,24
5. Estearato de magnesio	0,90	0,59
Total	153,00	100,00
Dureza	417 N	
Resistencia a la ruptura	9,7 MPa	

35 En el ejemplo 2, se prepara la mezcla de manera idéntica al ejemplo 1. Los comprimidos obtenidos con una fuerza de 14 kN tienen una dureza superior a 400 N que corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 9 MPa.

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
53%	62%	21%

40 Cuando se tritura el comprimido preparado según el ejemplo 2 y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxycodona HCl recogida después de la filtración es del 21% de la dosis inicial. Por el contrario, el porcentaje en los medios acuosos es superior a 50% de la dosis.

En consecuencia, el comprimido matricial de oxicodona HCl dosificado a 40 mg que contiene un carbómero como único agente gelificante no permite impedir la extracción de activo en HCl 0,1 N%.

5 **Ejemplo 3: Ejemplo comparativo desprovisto de los elementos esenciales de la invención, basado sobre la Oxycontin®, comprimido dosificado a 40 mg de Oxicodona HCl**

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos de Oxycontin®

Agua purificada	Etanol al 96%
25%	39%

10 Cuando se tritura el comprimido y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxicodona HCl recogida después de la filtración es del 39% de la dosis inicial. La cantidad recogida después de la filtración en agua purificada es del 25% de la dosis inicial.

15 Por consiguiente, estos resultados muestran que la extracción de activo es posible. Estos resultados se mejoran con la invención.

Ejemplo 4: comprimido matricial de oxicodona HCl dosificado a 40 mg según la invención que contiene goma xantana y un carbómero como agentes gelificantes.

componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Oxicodona granulada	43,68	25,69
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	74,13	43,61
3. Goma xantana	25,50	15,00
4. Carbómero (Carbopol®)	25,50	15,00
5. Syloid	0,34	0,20
6. Estearato de magnesio	0,85	0,50
Total	170,00	100,00
Dureza	483 N	
Resistencia a la ruptura	10,5 N	

20 En el ejemplo 4, se tamizan los componentes 1 a 5 sobre 500 µm y después se mezclan en el Turbula durante 10 min. Se añade después el estearato de magnesio y el tiempo de lubricación es de 1 min. La mezcla se comprime después directamente sobre prensa rotativa Sviac, equipada con unos punzones redondos de 7 mm de diámetro, con una fuerza de 16 kN. La dureza que resulta es superior a 400 N, que corresponde a una
 25 resistencia a la ruptura superior a 10 MPa.

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 3

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	8%	23%

30 Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 3

Cuando se tritura el comprimido preparado según el ejemplo 4 y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxicodona HCl recogida después de la filtración es del 23% de la dosis inicial. La
 35 cantidad recogida en los medios acuosos es inferior al 10%.

Ejemplo 5: Comprimido matricial de oxicodona HCl dosificado a 40 mg según la invención que contiene goma xantana, un carbómero y bicarbonato de sodio

Componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Oxicodona granulada	43,55	22,92
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	88,12	46,38
3. Goma xantana	30,00	15,79
4. Carbómero (Carbopol®)	22,50	11,84
5. NaHCO ₃	4,50	2,37
6. Syloid	0,38	0,20
7. Estearato de magnesio	0,95	0,50
Total	190,00	100,00
Dureza	474 N	
Resistencia a la ruptura	9,3 MPa	

En el ejemplo 5, se tamizan los componentes 1 a 6 sobre 500 µm y después se mezclan en el Turbula 10 min. Se añade después el estearato de magnesio y se mezcla durante 1 minuto suplementario para la lubricación. Se comprime después la mezcla directamente sobre prensa rotativa Sviac, equipada con unos punzones redondos de 7 mm de diámetro, con una fuerza de 13 kN. La dureza resultante es superior a 400 N, que corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 9 MPa.

5

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	0%	30%

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 4

10 Cuando se tritura el comprimido y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxicodona recogida después de la filtración es del 30% de la dosis inicial. La cantidad recogida después de la filtración en los medios acuosos ensayados es del 0%.

15 Por otro lado, cuando no se filtra la solución y se introduce directamente en una jeringa que contiene una aguja de calibre 20, esta solución posee tal viscosidad que no pasa a través de la aguja.

Por otro lado, los perfiles de disolución generados en los medios tampón pH 1,2 y pH 6,8 no muestran pH-dependencia de la composición.

20 **Ejemplo 6: Comprimido matricial de oxicodona HCl dosificado a 40 mg según la invención que contiene goma xantana, un carbómero y ácido cítrico**

componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Oxicodona granulada	43,55	22,92
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	88,12	46,38
3. Goma xantana	30,00	15,79
4. Carbómero (Carbopol®)	22,50	11,84
5. Ácido cítrico	4,50	2,37
6. Syloid	0,38	0,20
7. Estearato de magnesio	0,95	0,50
Total	190,00	100,00
Dureza	440 N	
Resistencia a la ruptura	8,7 MPa	

25 El ejemplo 6 se prepara de manera idéntica al ejemplo 5. La dureza resultante es superior a 400 N, que corresponde a la ruptura superior a 8 MPa.

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 5

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	0%	20%

30 Cuando se tritura el comprimido y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxicodona recogida después de la filtración es del 20% de la dosis inicial. La cantidad recogida después de la filtración en los medios acuosos ensayados es del 0%.

35 Por otro lado, cuando no se filtra la solución y se introduce directamente en una jeringa que contiene una aguja de calibre 20, esta solución posee tal viscosidad que no pasa a través de la aguja.

Por otro lado, los perfiles de disolución generados en los medios tampón pH 1,2 y pH 6,8 no muestran pH-dependencia de la composición.

40 **Ejemplo 7: Comprimido matricial de hidromorfona dosificado a 32 mg según la invención que contiene goma xantana, un carbómero y ácido cítrico**

componentes	mg/comprimido	porcentaje
1. Hidromorfona	32,00	25,60
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	35,12	28,10
3. Goma xantana	30,00	24,00
4. Carbómero (Carbopol®)	22,50	18,00
5. Ácido cítrico	4,50	3,60
6. Syloid	0,25	0,20

7. Estearato de magnesio	0,63	0,50
Total	125,00	100,00
Dureza	268 N	
Resistencia a la ruptura	7,7 MPa	

El ejemplo 7 se prepara de manera idéntica al ejemplo 6. La dureza resultante corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 7 MPa.

5 Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 6

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	6%	20%

10 Cuando se tritura el comprimido y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de hidromorfona recogida después de la filtración es del 20% de la dosis inicial. La cantidad recogida después de la filtración en los medios acuosos ensayados inferior al 10%.

Ejemplo 8: Comprimido multicapa de oxycodona HCl dosificado a 40 mg según la invención que contiene goma xantana, un carbómero y ácido cítrico

componentes	mg/comprimido	%
Oxycodona HCl granulada	43,55	16,40
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	88,12	33,19
Goma xantana	30,00	11,30
Syloid	0,32	0,12
Estearato de magnesio	0,80	0,30
TOTAL capa 1	162,79	61,32
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	30,00	11,30
Goma xantana	15,00	5,65
Syloid	0,10	0,04
Estearato de magnesio	0,22	0,08
TOTAL capa 2	45,32	17,07
Carbómero (Carbopol®)	22,50	8,47
Ácido cítrico	4,50	1,69
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	30,00	11,30
Syloid	0,11	0,04
Estearato de magnesio	0,28	0,11
TOTAL capa 3	57,39	21,62
TOTAL	265,50	100,00
Dureza	430 N	
Resistencia a la ruptura	6,7 MPa	

15 En el ejemplo 8, se prepara la mezcla de cada capa separadamente de la misma manera que las mezclas de los ejemplos anteriores.

20 Los comprimidos obtenidos sobre una prensa rotativa equipada con unos punzones de 8,5 mm de diámetro tienen una dureza final superior a 400 N, que corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 6 MPa.

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 7

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	0%	26%

25 Cuando se tritura el comprimido multicapa y después se recoge con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de oxycodona HCl recogida después de la filtración es del 26% de la dosis inicial. La cantidad recogida después de la filtración en los medios acuosos ensayados es del 0%.

30 En conclusión, la presencia de goma xantana y de Carbopol es esencial para limitar la descarga de principio activo en medio acuoso o hidroalcohólico.

Ejemplo 9: microcomprimidos de sulfato de morfina: asociación de 2 poblaciones diferentes de microcomprimidos dosificados unitariamente a 10 mg de sulfato de morfina que contienen goma xantana, un carbómero y un estabilizador de pH.

35

Población 1

Composición	mg/cp	%
1. Sulfato de morfina	10,00	40,00
2. Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	10,50	42,00
3. Goma xantana	4,00	16,00
4. Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	0,13	0,52
5. Syloid 244 FP	0,12	0,48
6. Estearato de Mg	0,25	1,00
Total	25,00	100,00
Dureza	111 N	
Resistencia a la ruptura	7,3 MPa	

Población 2

5

Composición	mg/cp	%
1. Carbopol® 71G	18,500	74,0
2. Ácido cítrico o bicarbonato de Na	3,700	14,8
3. Celulosa microcristalina	2,550	10,2
4. Syloid 244 FP	0,125	0,5
5. Estearato de Mg	0,125	0,5
Total	25,000	100,0

10 En el ejemplo 9, la población 1 de microcomprimidos se prepara de la manera siguiente: se tamizan los componentes 1 a 4 sobre 500 µm y después se mezclan en el Turbula durante 10 min. Se añade después el estearato de magnesio y se mezcla durante 1 minuto suplementario para lubricación. Se comprime después la mezcla directamente sobre prensa rotativa Sviac, equipada con unos punzones redondos de 3 mm de diámetro, con una fuerza de 2 kN. La dureza resultante es superior a 100 N, que corresponde a una resistencia a la ruptura superior a 7 MPa.

15 Se prepara la población 2 de manera similar: se tamizan los componentes 1 a 4 antes de ser mezclados en el Turbula durante 5 min. Se añade después el estearato de magnesio y se mezcla durante 1 minuto suplementario para la lubricación.

20 Las dos poblaciones se asocian de la manera siguiente: 6 microcomprimidos de la población 1 y 2 microcomprimidos de la población 2, lo cual conduce a la composición unitaria (contenido de una cápsula) siguiente:

<u>Composición</u>	<u>6 microcomprimidos de la población 1 + 2 microcomprimidos de la población 2</u>	
	<u>mg</u>	<u>%</u>
Sulfato de morfina	<u>60,0</u>	<u>30,0</u>
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	<u>63,0</u>	<u>31,5</u>
Goma xantana	<u>24,0</u>	<u>12,0</u>
Carbopol 71G	<u>37,0</u>	<u>18,5</u>
Estabilizador de pH	<u>7,4</u>	<u>3,7</u>
Avicel PH102	<u>5,8</u>	<u>2,9</u>
Syloid 244 FP	<u>1,0</u>	<u>0,5</u>
Estearato de magnesio	<u>1,8</u>	<u>0,9</u>
Total	<u>200,0</u>	<u>100,0</u>

25 Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los microcomprimidos obtenidos según el ejemplo 9 cuando el estabilizador de pH es el ácido cítrico:

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol 96%
2%	11%	6%

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de los microcomprimidos obtenidos según el ejemplo 9 cuando el estabilizador de pH es el bicarbonato de sodio:

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol 96%
0%	10%	6%

30 Cuando se trituran los microcomprimidos del ejemplo 9 y después se recogen con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de sulfato de morfina recogido después de la filtración es inferior al 10% de la dosis inicial, ya

sea en agua o en etanol al 96%, para los dos estabilizadores de pH. La cantidad recogida después de la filtración en HCl 0,1 N es del orden del 10% para los dos estabilizadores de pH.

5 **Ejemplo 10: microcomprimidos de sulfato de morfina: asociación de 2 poblaciones diferentes por la relación de los componentes.**

En el ejemplo 10, se asocian dos poblaciones de composición idéntica a las poblaciones 1 y 2 del ejemplo 9, de la manera siguiente: 10 microcomprimidos de la población 1 y 1 microcomprimido de la población 2, lo cual conduce a la composición unitaria (contenido de una cápsula) siguiente:

10

Composición	10 microcomprimidos de la población 1 + 1 micro comprimido de la población 2	
	mg	%
Sulfato de morfina	100,0	36,4
Kollidon SR® (PVA/PVP 80:20)	105,0	38,2
Goma xantana	40,0	14,5
Carbopol 71G	18,5	6,7
Estabilizador de pH	3,7	1,3
Avicel PH102	3,9	1,4
Syloid 244 FP	1,3	0,5
Estearato de magnesio	2,6	1,0
Total	275,0	100,0

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de la asociación de los microcomprimidos obtenidos según el ejemplo 10 cuando el estabilizador de pH es el ácido cítrico:

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	3%	7%

15

Porcentajes extraídos en diferentes medios a partir de la asociación de los microcomprimidos obtenidos según el ejemplo 10 cuando el estabilizador de pH es el bicarbonato de sodio:

Agua purificada	HCl 0,1 N	Etanol al 96%
0%	2%	6%

20

Quando se trituran los microcomprimidos del ejemplo 9 y después se recogen con un volumen de 10 ml de etanol al 96%, la cantidad de morfina sulfato recogida después de la filtración es inferior o igual al 10% de la dosis inicial en los tres medios.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral en forma de comprimido de liberación prolongada, que comprende:
- 5 - por lo menos un principio activo susceptible de ser usado indebidamente con fines de drogadicción,
 - una mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona,
 - goma xantana,
 - un carbómero.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho o dichos principios activos se seleccionan de entre el grupo que comprende los sicotrópicos, los antisicóticos, los tranquilizantes, los hipnóticos, los analgésicos y los ansiolíticos.
- 15 3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que dicho o dichos principios activos pertenecen al grupo que comprende la morfina, la oxiconona, la hidrocodona, la hidromorfona, la oximorfona, el tramadol, la metadona, la codeína, el fentanilo y la buprenorfina, los cannabinoides, la cocaína, las anfetaminas, sus sales y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la mezcla de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona representa del 10 al 80% en peso del peso total de la composición, preferentemente del 20 al 60% en peso del peso total de la composición.
- 25 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la relación de acetato de polivinilo y de polivinilpirrolidona está comprendida entre (95:5) y (70:30), preferentemente es de 80:20.
- 30 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la goma xantana representa del 1 al 88% en peso del peso total de la composición, preferentemente del 5 al 30% en peso del peso total de la composición.
- 35 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el carbómero representa del 1 al 88% en peso del peso total de la composición, preferentemente del 5 al 40% en peso del peso total de la composición.
- 40 8. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que comprende un agente estabilizador de pH, preferentemente en una cantidad del 0,1 al 30% en peso del peso total de la composición.
- 45 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que comprende además por lo menos una o varias de las sustancias (a) a (e) siguientes o su mezcla:
- 50 a) una sustancia que irrita las vías nasal y/o faríngea,
 - b) una sustancia emética,
 - c) un colorante aversivo,
 - d) una sustancia con sabor amargo,
 - e) un antagonista del o de los principio(s) activo(s) susceptible(s) de ser usado(s) indebidamente con fines de drogadicción, preferentemente la naloxona o la naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que comprende un recubrimiento externo, preferentemente constituido por lo menos por un polímero de retardo seleccionado de entre el grupo de los derivados de etilcelulosa y de los polímeros metacrílicos.
- 60 11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que se presenta en forma de comprimido matricial, de comprimido multicapa o de microcomprimidos.
- 65 12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización como medicamento para luchar contra el uso indebido con fines de drogadicción por vía inyectable, nasal u oral.
13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización como medicamento para luchar contra el uso incorrecto involuntario.

14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización como medicamento tal como se describe en las reivindicaciones 12 o 13, siendo dicho medicamento susceptible de ser administrado una vez por día.
- 5 15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización como medicamento tal como se describe en las reivindicaciones 12 o 13, siendo dicho medicamento susceptible de ser administrado dos veces por día.
- 10 16. Procedimiento de fabricación de los comprimidos matriciales según la reivindicación 11, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- mezcla del o de los principios activos con el o los excipientes de la matriz,
 - eventualmente granulación, y
 - 15 - compresión de dicha mezcla en unas condiciones seleccionadas de manera que dicho comprimido presente una resistencia al aplastamiento de por lo menos 4 MPa, ventajosamente de por lo menos 6 MPa.