

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 944**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2007 PCT/EP2007/057912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2008 WO08015220**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2007 E 07788099 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2046285**

54 Título: **Gránulos y comprimidos orodispersables que contienen oxicodona**

30 Prioridad:

04.08.2006 US 821449 P

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

16.05.2018

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
194 BUREAUX DE LA COLLINE BATIMENT D
92213 ST CLOUD CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

HOARAU, DIDIER

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 667 944 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

Gránulos y comprimidos orodispersables que contienen oxicodona

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a gránulos con sabor enmascarado que contienen oxicodona, así como a comprimidos orodispersables que comprenden dichos gránulos y opcionalmente acetaminofén.

10 Estado de la técnica

Varios comprimidos orodispersables están actualmente disponibles en el mercado. Estos comprimidos incluyen un agente de desintegración y generalmente un ingrediente farmacéuticamente activo ("ingrediente activo") y se desintegran o disuelven sin una acción de masticación en menos de tres minutos, generalmente en menos de 60 segundos, al contacto con la saliva, formando una suspensión de pequeñas partículas fácil de tragar.

Una vez tragado fácilmente, las partículas que contiene el ingrediente activo liberan el mismo de manera más preferible en el estómago o en la parte superior del tracto gastrointestinal.

20 Este tipo de comprimido se describe, por ejemplo, en los documentos EP 548 356, EP 636 364, EP 1 003 484, EP 1 058 538, WO 98/46215, WO 00/06126, WO 00/27357 y WO 00/51568.

A modo de ejemplo, el documento WO 00/06126 describe preparaciones opiáceas multicapa de desintegración rápida.

25 Los comprimidos orodispersables son un medio conveniente para ingerir agentes activos puesto que no requieren, aunque no excluyen, la absorción de agua al mismo tiempo.

30 Debido a su facilidad de uso, el comprimido orodispersable es completamente adecuado para tratamiento ambulatorio, más en particular para algunos pacientes y especialmente niños pequeños o jóvenes que tienen dificultades al tragar porque encuentran desagradable o incluso imposible ingerir comprimidos o cápsulas de gel incluso con una ingesta simultánea de líquido.

35 Se estima que el 50 % de la población experimenta tales dificultades, con la posible consecuencia de que un producto médico prescrito no sea tomado y de esta manera influya negativamente en la eficacia del tratamiento (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

40 En el caso en el que el ingrediente activo tiene, por ejemplo, un sabor amargo o un sabor desagradable, las partículas pequeñas pueden consistir en gránulos recubiertos que contienen el mencionado ingrediente activo, evitando de esta manera que se desarrolle mal sabor en la boca. Tal recubrimiento también puede proporcionarse para evitar que el ingrediente activo sea liberado de manera prematura en la boca o para asegurar una liberación prolongada en el estómago. Un recubrimiento típico para enmascarar el sabor es un copolímero de aminoalquilmetacrilato vendido por Rohm Pharma Polymers (Degussa) como EUDRAGIT® E100 o EPO, a saber, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, que comprende un grupo funcional con amina terciaria.

45 Este recubrimiento es insoluble en un pH de aproximadamente 5.5, quedando así intacto en contacto con la saliva, pero es fácilmente soluble en el jugo gástrico, debido a la protonación de las funciones de amina, liberando así el ingrediente activo de manera inmediata en el estómago.

50 Sin embargo, el solicitante ha descubierto que este copolímero no es adecuado para hacer gránulos recubiertos convencionales para formar comprimidos directamente a partir de oxicodona en forma de una base o una sal farmacéuticamente aceptable tal como clorhidrato de oxicodona que se prescribe para aliviar el dolor.

55 El solicitante ha observado que el contenido de oxicodona de tales gránulos tiende a disminuir con el tiempo debido a la degradación de oxicodona en subproductos de oxidación tales como N-óxido de oxicodona y oximorfona. Sin pretender su vinculación a ninguna teoría, se cree que el átomo de nitrógeno de las aminas terciarias de unidades de metacrilato de dimetilaminoetilo de Eudragit® E100 puede formar enlace de hidrógeno con el átomo de hidrógeno de la función de amonio de clorhidrato de oxicodona, que, a su vez podría facilitar reacciones de oxidación. Los peróxidos u otros contaminantes, que se originan a partir de otros excipientes o ingredientes activos, también son susceptibles de inducir degradación oxidativa de oxicodona.

60 Ahora, es preferible que los comprimidos finales retengan tanta oxicodona como sea posible el máximo tiempo posible en condiciones de almacenamiento. Esto es tanto para que la eficacia del comprimido permanezca alta como para que los degradantes y las impurezas producidas por la descomposición de los ingredientes activos permanezcan bajos. En concreto, es preferible que al menos aproximadamente 90 % de la oxicodona, y más preferiblemente al menos aproximadamente 95 % de la oxicodona, permanezca después del almacenamiento

durante 14 días, y más preferiblemente después de 21 días a 80 °C con calor seco.

ENDO PHARMACEUTICALS comercializa oxicodona con la marca comercial Roxicodone®, por ejemplo, en forma de comprimidos convencionales solos como una sal de clorhidrato, o en combinación con acetaminofén, con la marca comercial Percocet®.

Sin embargo, la formulación de comprimidos orodispersables incluyendo tanto oxicodona como acetaminofén resultó difícil, ya que se ha descubierto que el acetaminofén puede favorecer la degradación de un opiáceo tal como oxicodona por interacción directa especialmente en condiciones de humedad o en presencia de humedad residual.

También se ha observado que la liberación de acetaminofén también disminuyó cuando se combinaron cristales de acetaminofén con clorhidrato de oxicodona en gránulos con sabor enmascarado preparados de acuerdo con el documento US2006/0134422, dispersados adicionalmente en un comprimido orodispersable. Por tanto, los métodos estándar de aislamiento de oxicodona a partir de acetaminofén pueden retrasar la liberación de los dos agentes activos y retrasar de manera no deseada la aparición del alivio del dolor para el paciente.

En la publicación de Hermos y otros (Archives of Internal Medicine, Vol. 164, n.º 21, (2004), págs. 2361-2366), se describe la administración asociada de acetaminofén y oxicodona para tratamiento del dolor.

Para los propósitos de la presente invención, la expresión "comprimidos orodispersables" se refiere a un comprimido que se desintegra o se disuelve en la boca en menos de 60 segundos, preferiblemente en menos de 40 segundos cuando está en contacto con saliva, formando de esta manera pequeñas partículas que son fáciles de tragar.

El tiempo de desintegración aquí corresponde al tiempo entre el momento en el que el comprimido se coloca sobre la lengua y el momento en el que se traga la suspensión que resulta de la desintegración o disolución del comprimido.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de comprimidos orodispersables en los que se pueda incluir un agente activo sensible al peróxido tal como oxicodona, sin experimentar ninguna degradación sustancial, sea solo o en combinación con acetaminofén.

Además, sigue existiendo la necesidad de un medio para suministrar por vía oral una forma estable de oxicodona al tracto gastrointestinal, evitando al mismo tiempo la liberación prematura de la misma en la boca.

Además, sería deseable proporcionar un comprimido orodispersable que comprenda tanto oxicodona como acetaminofén y que ofrezca al mismo tiempo no solo oxicodona estable, sino también una buena velocidad de disolución de acetaminofén, es decir una liberación de 85 % en peso de acetaminofén a partir de un comprimido que incluye 325 mg de estos, en menos de 10 minutos a cualquier intervalo de pH entre 1.2 y 6.8 y al menos 90 % de liberación de acetaminofén a los 15 minutos. También sería deseable proporcionar un comprimido orodispersable que contenga tanto oxicodona como acetaminofén y que tenga al mismo tiempo un $C_{m\acute{a}x}$ de acetaminofén de entre 4,5 y 6,8 ng/ml para un comprimido que incluya 10 mg de oxicodona y 325 mg de acetaminofén y que proporcione una velocidad de disolución de acetaminofén rápida a un pH ácido, tal como en el estómago.

El objeto de esta invención es por tanto proponer nuevas formas de dosificación de oxicodona que permitan resolver estas necesidades anteriores.

Objeto de la invención

De manera sorprendente, se ha descubierto que la degradación de oxicodona podría evitarse cuando la oxicodona se formule en gránulos recubiertos específicos, opcionalmente incluidos en un comprimido orodispersable.

Además, se ha descubierto que la oxicodona podría combinarse en un solo comprimido orodispersable con acetaminofén sin degradarse, con la condición de que el acetaminofén y la oxicodona no estén presentes en los mismos gránulos.

Un primer objeto de esta invención se refiere así a gránulos que comprenden un núcleo neutro recubierto con oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente aglutinante, estando dicho recubrimiento de oxicodona recubierto adicionalmente con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en fluidos gástricos; en el que dicho subrecubrimiento está recubierto además con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo.

La invención también describe un proceso para la elaboración de los gránulos anteriores, en el que una suspensión de oxicodona en un medio hidroalcohólico es rociada sobre núcleos neutros.

Otro objeto de esta invención se refiere a comprimidos orodispersables que comprenden: (a) gránulos como los

definidos anteriormente, es decir gránulos que comprenden un núcleo neutro recubierto con oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente aglutinante, estando dicho recubrimiento de oxicodona recubierto adicionalmente con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en flujo gástrico; en el que dicho subrecubrimiento está recubierto además con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, y (b) al menos un agente de desintegración y al menos un agente diluyente soluble, en donde el agente de desintegración comprende crospovidona.

De acuerdo con otro objeto, esta invención también se refiere a comprimidos orodispersables que comprenden: (a) gránulos como los definidos anteriormente, es decir, gránulos que comprenden un núcleo neutro recubierto con oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente aglutinante, estando dicho recubrimiento de oxicodona recubierto adicionalmente con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en flujo gástrico; en el que dicho subrecubrimiento está recubierto además con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, (b) acetaminofén que no está incluido en los gránulos de oxicodona y opcionalmente puede estar recubierto, y (c) al menos un agente de desintegración y al menos un agente diluyente, en donde dicho agente de desintegración comprende crospovidona.

Otro objeto de esta invención se refiere a un proceso para elaborar dichos comprimidos.

Este proceso comprende las etapas de:

- (a) rociar sobre núcleos neutros una suspensión en un disolvente de oxicodona o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de al menos un agente aglutinante para obtener granulados,
- (b) aplicar un subrecubrimiento sobre dichos granulados, rociando sobre ellos un compuesto soluble en flujo gástrico mezclado con un disolvente, obteniéndose de esta manera granulados recubiertos;
- (c) opcionalmente secar dichos granulados recubiertos,
- (d) aplicar sobre dichos granulados recubiertos un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo y opcionalmente un agente formador de poros, para obtener gránulos,
- (e) aplicar opcionalmente un recubrimiento antiestático sobre dichos gránulos,
- (f) mezclar acetaminofén, opcionalmente aplicado sobre núcleos neutros y/o recubiertos, con dichos gránulos, al menos un agente de desintegración que comprende crospovidona y al menos un agente diluyente soluble para obtener una mezcla en polvo, y
- (g) formar comprimidos a partir de dicha mezcla en polvo,

en el que el disolvente utilizado en al menos una de las etapas (a) y (b) es un disolvente hidroalcohólico.

Otro objeto de esta invención se refiere a un comprimido orodispersable como el descrito anteriormente, que comprende acetaminofén y oxicodona como únicos ingredientes activos, teniendo dicho comprimido un contenido de oxicodona después de almacenarse en seco a 80 °C durante 14 días, preferiblemente durante 21 días, de al menos aproximadamente 90 %, preferiblemente de al menos aproximadamente 95 % del contenido inicial de oxicodona antes del almacenamiento.

La invención también describe el uso de los gránulos o comprimidos antes mencionados para el tratamiento del dolor irruptivo o más en general para el alivio del dolor moderado a intenso y también para la elaboración de un medicamento analgésico para su administración oral en tal uso. La invención también describe un método para reducir el dolor, comprendiendo el método la administración oral de gránulos o comprimidos como se describe anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La oxicodona puede utilizarse como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de oxicodona en los que el compuesto base se convierte en su sal con un ácido orgánico o inorgánico, ejemplos de los cuales comprenden ácido acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, bórico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glutárico, glicerofosfórico, hidrobromico, hidroclicrico, hidroiódico, isetiónico, láctico, maléico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pamóico, pantoténico, fosfórico, salicílico, succínico, sulfúrico, tartárico, tereftálico, p-toluenosulfónico y similares.

Sales de oxicodona preferidas son clorhidrato de oxicodona y tereftalato de oxicodona.

A continuación, "oxicodona" será utilizada indistintamente para oxicodona o para sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La cantidad de oxicodona o de sus sales puede variar de aproximadamente 1 % a 50 %, preferiblemente de

aproximadamente 5 % a 25 % en peso con relación al peso del núcleo neutro. De acuerdo con una realización preferida, es posible preparar gránulos cargados con oxicodona de diferente concentración para ser compatible con las diferentes concentraciones de dosis de los comprimidos finales. En realidad, en una realización preferida pueden utilizarse gránulos de baja concentración que contienen de aproximadamente 5 % a aproximadamente 6 % en peso de oxicodona (con relación al peso total de los gránulos cargados con fármaco) para preparar unidades de dosificación de 2,5 mg y 5 mg y pueden utilizarse gránulos de alta concentración que contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 12 % de oxicodona (con relación al peso total de los gránulos cargados con fármaco) para preparar unidades de dosificación de 7,5 mg y 10 mg. De este modo, la concentración de los comprimidos puede variar sin hacer que el comprimido tenga muy mal sabor.

Los gránulos de acuerdo con esta invención comprenden una primera capa que comprende oxicodona que se aplica sobre núcleos neutros.

El núcleo neutro puede comprender cualquier excipiente químicamente y farmacéuticamente inerte que exista en forma de partícula, ya sea cristalina o amorfa, por ejemplo, azúcares o derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, almidones hidrolizados (maltodextrinas), celulosas tales como celulosa microcristalina, o mezclas de estas, tales como sacarosa y almidón; o mezclas de estas con una base de celulosa.

El recubrimiento de oxicodona puede aplicarse rociando una suspensión o solución de oxicodona sobre núcleos neutros, preferiblemente en un dispositivo de recubrimiento con aire fluidizado. Preferiblemente, se utilizará oxicodona como una suspensión en un medio hidroalcohólico. De hecho, se ha observado que el uso de un medio hidroalcohólico en vez de un medio acuoso proporciona una mayor estabilidad a la oxicodona. El medio hidroalcohólico comprende de manera ventajosa agua y etanol, por ejemplo, en una relación de etanol a agua de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 92:8, y más preferiblemente de aproximadamente 72:25 a aproximadamente 85:15.

Los presentes inventores han descubierto que este disolvente redujo la degradación de oxicodona, como se muestra en los siguientes ejemplos.

La capa de oxicodona también comprende un agente aglutinante o aglutinante. Dicho aglutinante se usa normalmente en proporciones que pueden llegar hasta 95 % en peso con relación al peso seco del recubrimiento, preferiblemente hasta 50 % en peso con relación al peso seco de recubrimiento de oxicodona.

Su función es aglutinar el ingrediente activo y otros excipientes farmacéuticos opcionales con el núcleo neutro sin pérdida de material, formando así una capa homogénea de ingrediente farmacéuticamente activo, distribuido uniformemente alrededor del núcleo neutro.

El aglutinante puede elegirse del grupo que consiste en polímeros a base de celulosa, tales como polímeros acrílicos de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, alcoholes polivinílicos; ácido alginico o alginato de sodio; almidón o almidón pregelatinizado; sacarosa y sus derivados; goma guar; polietilenglicoles y mezclas de copolímeros de los mismos; por ejemplo, un copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, tal como el comercializado por BASF con el nombre comercial KOLLICOAT® IR.

La hidroxipropilmetilcelulosa (también denominada "HPMC" en el contexto) es el aglutinante preferido de acuerdo con esta invención. Puede ser elegida de preferencia a partir de aglutinantes cuya viscosidad aparente (solución acuosa de 2 % m/m, a 20°C, método USP) es de entre 2,4 y 18 mPa, y aún más preferiblemente entre 2,4 y 2 mPa.

El aglutinante, cuando se disuelve en un disolvente hidroalcohólico, está de manera ventajosa presente en una proporción que puede llegar a 90 %, preferiblemente de 5 % a 60 % y más preferiblemente a aproximadamente 50 % en peso con relación al peso de oxicodona.

Además, la primera capa (oxicodona) también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, además del agente aglutinante.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionalmente presentes pueden elegirse de entre agentes tensioactivos, agentes antiestáticos, lubricantes y mezclas de estos.

El agente tensioactivo que está opcionalmente presente en el recubrimiento de oxicodona, puede elegirse de entre agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfotéricos, solos o como una mezcla.

El agente tensioactivo puede elegirse, por ejemplo, de entre compuestos tales como laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato, trioleato, triestearato o cualquier otro éster de sorbitán polioxietilenado, preferiblemente Tween® 20, 40, 60 u 80, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, siendo estos ácidos grasos saturados o insaturados y estando compuestos de al menos 8 átomos de carbono, poloxámeros, tales como poloxámero 188, copolímeros de bloqueo de óxido de etileno/óxido de propileno, tales como Pluronic® F68 o F87, lecitina, alcohol estearilo, alcohol cetearilo, colesterol, aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de alcohol graso

polioxietilenado tales como productos Brij®, y estearatos polioxietilenados.

El agente tensioactivo está de manera ventajosa presente en una proporción de hasta 20 %, preferiblemente de entre 0,1 % y 20 % en peso con relación al peso seco total del recubrimiento.

El agente antiestático puede utilizarse en una proporción de hasta 10 % en peso con relación al peso seco del recubrimiento aplicado alrededor del núcleo neutro. El agente antiestático puede elegirse del grupo que consiste en: silicio coloidal y preferiblemente silicio precipitado, talco micronizado o no micronizado y sus mezclas.

El lubricante puede seleccionarse del grupo que comprende magnesio, zinc y estearato de calcio, ácido esteárico, talco, silicio pirogénico, aceites vegetales hidrogenados, estearilfumarato sódico, polioxietilenglicol micronizado (Macrogol 6000 micronizado), leucina, benzoato de sodio y sus mezclas.

Como se ha mencionado anteriormente, en los gránulos de acuerdo con esta invención, la primera capa que comprende oxidodona se recubre además con una capa de separación (también denominada "subrecubrimiento") entre la capa de revestimiento que comprende oxidodona y la capa polimérica de enmascaramiento del sabor, en donde dicho subrecubrimiento comprende al menos un compuesto soluble en flujo gástrico, es decir en condiciones altamente ácidas (pH comprendido entre 1 y 2), preferiblemente un polímero que puede elegirse de entre los polímeros o copolímeros aglutinantes mencionados anteriormente. Un ejemplo de un copolímero que puede utilizarse en el subrecubrimiento es un copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, tal como el vendido por BASF con la marca comercial KOLLICOAT® IR. Un polímero preferido es hidroxipropilmetilcelulosa. El polímero o copolímero incluido en el subrecubrimiento actúa como una capa de separación para evitar el contacto directo entre la capa de oxidodona y el polímero de enmascaramiento del sabor y se disuelve rápidamente sin alterar la liberación de oxidodona. La capa de subrecubrimiento también comprende un agente antiestático tal como los enumerados anteriormente.

El subrecubrimiento está de manera ventajosa presente en una proporción que puede llegar hasta 50 %, preferiblemente entre 5 % y 30 % en peso con relación al peso de los núcleos recubiertos de oxidodona.

El subrecubrimiento puede aplicarse con medios convencionales, tales como un dispositivo de recubrimiento con aire fluidizado, rociando una solución o una dispersión de aglutinante en un medio acuoso o preferiblemente hidroalcohólico sobre los núcleos recubiertos con oxidodona. El medio hidroalcohólico comprende de manera ventajosa agua y etanol, por ejemplo, en una relación de etanol a agua que varía de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 92:8 y más preferiblemente de aproximadamente 85:15.

Este subrecubrimiento se recubre a su vez con una capa de recubrimiento de enmascaramiento del sabor, que comprende un polímero o copolímero que comprende unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, tales como unidades de metacrilato de dimetilaminoetilo. Este polímero puede ser, por ejemplo, un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de metilo y metacrilato de n-butilo, tal como el copolímero vendido por ROHM PHARMA con los nombres comerciales EUDRAGIT®, E100 y EPO.

El recubrimiento de enmascaramiento del sabor incluye además, de preferencia, un agente formador de poros que puede ser un polímero hidrofílico soluble en fluidos gástricos, tal como hidroxipropilmetilcelulosa u otros polímeros utilizados como aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, polietilenglicoles o un agente soluble, preferiblemente elegido del grupo de azúcares tales como sacarosa, lactosa o dextrosa, de polioles tales como manitol, sorbitol o lactitol o de ácidos orgánicos y sus sales tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico u otras sales inorgánicas tales como cloruro de sodio. Un agente preferido formador de poros es hidroxipropilmetilcelulosa.

El agente formador de poros que está opcionalmente presente en el recubrimiento de enmascaramiento del sabor puede utilizarse en una proporción que puede llegar a 50 %, preferiblemente entre 5 % y 30 % en peso con relación al peso seco total de los ingredientes de recubrimiento que enmascaran el sabor.

De hecho, se ha demostrado que la provisión de este agente formador de poros dentro del recubrimiento de enmascaramiento del sabor mejoró la velocidad de liberación de oxidodona a partir del gránulo a un pH igual o superior a pH 5.5, tal como en el intestino, al incrementar la permeabilidad del recubrimiento de película de enmascaramiento del sabor y de esta manera evitando la desaceleración de liberación de oxidodona cuando los gránulos pasan directamente al intestino, lo que puede suceder de manera no deseada cuando el paciente que ingiere el gránulo tiene una digestión rápida y/o está estresado.

La cantidad de agente formador de poros en el recubrimiento de enmascaramiento del sabor y la cantidad total de recubrimiento de enmascaramiento del sabor con relación al peso total de gránulo de oxidodona con su subrecubrimiento tienen que elegirse para proporcionar efectividad para enmascarar el sabor durante el corto periodo de tiempo en la saliva y para garantizar, después de la ingesta de los gránulos, una disolución rápida en un pH que oscila entre el pH 1.2 y el pH 6.8. La relación de recubrimiento de enmascaramiento del sabor con respecto al peso seco total de ingredientes que comprende el gránulo de oxidodona con su subrecubrimiento oscila entre

aproximadamente 10:90 y aproximadamente 50:50 y más preferiblemente es de aproximadamente 20:80 (o 25 %).

La capa de enmascaramiento del sabor también puede comprender un agente antiestático, tal como los enumerados anteriormente.

5 Los gránulos de acuerdo con esta invención pueden utilizarse de manera ventajosa en la elaboración de comprimidos orodispersables.

10 Para este fin, los gránulos descritos anteriormente pueden mezclarse con al menos un agente de desintegración y al menos un agente diluyente soluble que preferiblemente tiene propiedades aglutinantes y después comprimirse directamente para formar comprimidos.

15 La fuerza de compresión se ajusta para obtener una friabilidad, medida de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea, de menos de 2 % p/p y preferiblemente de menos de 1,5 % p/p y para permitir un tiempo de desintegración del comprimido en la boca bajo la acción de la saliva de menos de o igual a 60 segundos y preferiblemente de menos de 40 segundos.

20 La dureza está preferiblemente comprendida entre 10 y 180 N, preferiblemente entre 15 y 100 N y más preferiblemente entre 50 y 80 N, medida de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea (2.9.8).

25 La presente invención también se refiere así a comprimidos orodispersables que comprenden: (a) gránulos que comprenden un núcleo neutro recubierto con oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente aglutinante, estando además dicho recubrimiento de oxicodona recubierto con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en flujo gástrico; en el que dicho subrecubrimiento está recubierto además con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o un copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, y (b) al menos un agente de desintegración y al menos un diluyente soluble que tiene preferiblemente propiedades aglutinantes, en donde dicho agente de desintegración comprende crospovidona.

30 Los comprimidos anteriores pueden incluir, por ejemplo, de 1 a 20 mg de clorhidrato de oxicodona, preferiblemente de 2,5 a 10 mg de clorhidrato de oxicodona por comprimido.

35 El agente de desintegración puede comprender además carboximetilcelulosa de sodio entrelazada, la cual se denomina croscarmelosa. El agente de desintegración preferido es crospovidona sola.

Normalmente, el agente de desintegración representa de 1 a 15 %, y preferiblemente de 2 a 10 % y el agente diluyente soluble representa de 20 a 80 %, y preferiblemente de 25 a 40 % del peso total del comprimido.

40 El agente diluyente soluble puede ser poliol que tiene menos de 13 átomos de carbono y está presente ya sea en forma de un producto directamente comprimible con un tamaño de partícula promedio de 100 a 500 µm, o en forma de un polvo con un tamaño de partícula promedio de menos de 100 µm o sus mezclas.

45 En una realización preferida, dicho poliol se selecciona del grupo que consiste en manitol, xilitol, sorbitol y maltitol. En el caso en el que solo hay un agente diluyente soluble, el mismo se utiliza en forma de producto directamente comprimible, mientras que, en el caso en el que hay al menos dos agentes diluyentes solubles, uno está presente en forma directamente comprimible y el otro en forma de polvo, siendo posible entonces que el poliol sea el mismo, siendo la relación del poliol directamente comprimible y del poliol en polvo de 99:1 a 20:80; preferiblemente de 80:20 a 20:80.

50 Preferiblemente, el agente diluyente soluble con propiedades aglutinantes es una mezcla de manitol en forma de un polvo con un tamaño de partícula promedio de menos de 100 µm, preferiblemente manitol 60 y manitol directamente comprimible con un tamaño de partícula promedio de 100 a 500 µm, tal como Manitol 300.

55 Se ha observado que la crospovidona tiene un efecto estabilizador en la degradación de oxicodona cuando los comprimidos orodispersables se almacenaban en atmósfera seca. Los comprimidos de acuerdo con esta realización de la invención, por tanto, preferiblemente se envasan en recipientes sellados tales como blísteres. Además, pueden incluir de manera ventajosa un agente antioxidante para proteger mejor la oxicodona de la degradación que podría ocurrir en condiciones de humedad como resultado de la degradación de crospovidona.

60 Ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico y sus sales y ésteres, tales como ascorbato de sodio y palmitato de ascorbilo; tocoferol y sus ésteres tales como acetato de tocoferol y sus mezclas.

65 Normalmente, el antioxidante está presente de 0,2 a 1 % en peso con relación al peso total del comprimido. También se puede expresar como una relación con la crospovidona utilizada. A este respecto, se prefiere que el antioxidante represente de 1 a 5 % del peso de crospovidona utilizada.

En particular, se ha encontrado que el palmitato de ascorbilo previene eficazmente la degradación de crospovidona

en condiciones de humedad y de esta manera protege la oxycodona de la oxidación. La cantidad de palmitato de ascorbilo que puede incluirse en los comprimidos de acuerdo con esta invención, puede variar de 0,2 a 1 % p/p con relación al peso total del comprimido. Esto también puede expresarse como una relación con la crospovidona utilizada. A este respecto, se prefiere que el palmitato de ascorbilo represente de 1 a 5 % del peso de la crospovidona utilizada.

El comprimido orodispersable también puede incluir varios aditivos tales como un lubricante, un agente sellante, un agente de permeabilización, un edulcorante, un agente aromatizante, un colorante y sus mezclas.

El lubricante puede seleccionarse de entre los enumerados anteriormente.

La cantidad de lubricante puede variar de 0,2 a 2 % (peso del lubricante/peso total del comprimido), preferiblemente de 0,5 a 1,5 %. El lubricante puede dispersarse dentro del lecho de polvo comprimido en un comprimido o, de acuerdo con una realización ventajosa, la totalidad del lubricante puede dispersarse sobre la superficie del comprimido.

El agente sellante puede seleccionarse del grupo que comprende almidones naturales y modificados.

El agente de permeabilización puede seleccionarse del grupo que comprende silicio precipitado, maltodextrinas, betaciclodextrinas y sus mezclas. El agente de permeabilización permite la creación de una red hidrofílica que facilita la penetración de saliva y de esta manera contribuye a una mejor desintegración del comprimido. La proporción del agente de permeabilización con relación al peso del comprimido varía preferiblemente de 0,5 % a 5 % en peso.

El edulcorante puede seleccionarse del grupo que comprende en particular aspartamo, acesulfame de potasio, sacarinato de sodio, neohesperidina dihidrocalcona, sacarosa, glicirricinato de monoamonio y sus mezclas.

Los agentes aromatizantes y colorantes son los utilizados convencionalmente en farmacia para la preparación de comprimidos.

Estos excipientes ascenderán normalmente a menos de 10 por ciento en peso con relación al peso total del comprimido, preferiblemente de 0,1 a 5 %, incluso más preferiblemente de 0,2 a 4,5 %.

Además, se ha encontrado que podría incluirse acetaminofén en dichos comprimidos, con la condición de que esté separado de los gránulos anteriormente descritos recubiertos con oxycodona. De esta forma, ambos ingredientes activos pueden incluirse en el mismo comprimido evitando al mismo tiempo problemas de incompatibilidad entre ellos.

Esta invención también se refiere así a comprimidos orodispersables que comprenden: (a) gránulos que comprenden un núcleo neutro recubierto con oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un aglutinante, estando además dicho recubrimiento de oxycodona recubierto con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en flujo gástrico; en el que dicho subrecubrimiento está recubierto además con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo, (b) acetaminofén que no está incluido en dichos gránulos, y (c) al menos un agente de desintegración y al menos un diluyente, en el que dicho agente de desintegración comprende crospovidona.

En una realización preferida, el comprimido de oxycodona y acetaminofén comprende además un antioxidante. Antioxidantes adecuados son aquellos descritos anteriormente, entre los que se prefiere palmitato de ascorbilo. Las cantidades de antioxidante y, en particular, de palmitato de ascorbilo son las anteriormente descritas.

El acetaminofén puede proporcionarse como cristales o como gránulos, en los que el acetaminofén puede recubrirse con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Los excipientes incluidos en el recubrimiento de enmascaramiento del sabor pueden ser los mismos que los enumerados anteriormente. En este caso, el recubrimiento de enmascaramiento del sabor de los gránulos de oxycodona y el recubrimiento de enmascaramiento del sabor de los gránulos de acetaminofén pueden ser iguales o diferentes.

En una realización preferida, los cristales de acetaminofén se granulan con un aglutinante y los gránulos obtenidos se recubren con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.

En una realización más preferida, los cristales de acetaminofén se recubren directamente con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.

El comprimido puede incluir, por ejemplo, de 1 a 20 mg de oxycodona, preferiblemente de 2,5 a 10 mg de oxycodona por comprimido.

Los comprimidos anteriormente mencionados pueden contener de 80 a 750 mg de acetaminofén por comprimido.

El comprimido puede incluir además los mismos aditivos que los descritos con respecto al comprimido sin acetaminofén descrito anteriormente.

- 5 Los comprimidos de acuerdo con la invención se desintegran en la boca al contacto con la saliva en menos de 60 segundos, preferiblemente en menos de 40 segundos, formando una suspensión fácil de tragar.

Estos comprimidos, así como los gránulos descritos anteriormente, se pueden usar para el alivio del dolor de moderado a intenso, tal como en el tratamiento del dolor irruptivo, en particular dolor irruptivo por cáncer, mediante administración oral. Dolor irruptivo significa un ataque transitorio de dolor de intensidad moderada a severa que ocurre en un fondo de dolor controlado de otra manera.

Los gránulos pueden administrarse, por ejemplo, como tales, envasarse en bolsas o en forma de cápsulas.

- 15 La invención se entenderá con más claridad a partir de los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar de ninguna manera el ámbito de aplicación de esta invención.

Ejemplos

20 Ejemplo 1: Preparación de gránulos que contienen oxicodona

Se introdujeron núcleos neutros en un procesador de lecho fluido y se roció una suspensión de clorhidrato de oxicodona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como aglutinante en un disolvente de agua y etanol sobre los núcleos neutros. La composición de los granulados de oxicodona se proporciona en la Tabla 1 para las concentraciones Baja y Alta. La cantidad de oxicodona comprendida en los granulados de concentración Alta y Baja es de aproximadamente 11,55% y 5,78% en peso, respectivamente. A continuación, se aplicó un subrecubrimiento a los granulados de oxicodona. El subrecubrimiento contenía HPMC y dióxido de silicio (como antiestático) en un disolvente agua/etanol como se proporciona en la Tabla 2 (la composición es la misma cualquiera que sea la concentración). Después del secado, los gránulos se introdujeron de nuevo en el procesador de lecho fluido y se recubrieron con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor de polímero acrílico Eudragit®, E100, HPMC y dióxido de silicio en un disolvente agua/etanol como se proporciona en la Tabla 3 (la composición es la misma cualquiera que sea la concentración). En una última etapa, antes de descargar los gránulos de oxicodona con sabor enmascarado, se roció una solución antiestática compuesta de una suspensión de dióxido de silicio en etanol sobre el procesador de lecho fluido. La composición se proporciona en la Tabla 4. La cantidad de oxicodona contenida en los gránulos finales es de aproximadamente entre 3,8 y 7,7 % en peso para los gránulos con concentración Baja y Alta, respectivamente.

Tabla 1

Composición de granulados que contienen clorhidrato de oxicodona				
MATERIALES	CONCENTRACIONES 2,5/5 MG (LS)		CONCENTRACIONES 7,5/10 MG (HS)	
	%	PESO TOTAL (KG)	%	PESO TOTAL (KG)
Núcleos neutros	91,33	15,20	82,67	13,76
SOLUCIÓN DE REVESTIMIENTO				
Oxicodona	5,78	0,96	11,55	1,92
HPMC	2,89	0,48	5,78	0,96
Agua	n/d*	2,93*	n/d*	5,86*
Etanol	n/d*	10,63*	n/d*	21,26*
Total (seco)	100,00	16,64	100,00	16,64
*disolvent eliminado durante el proceso				

Tabla 2

Composición de granulados revestidos con un subrecubrimiento		
MATERIALES	CONCENTRACIONES 2.5 - 10 MG	
	%	PESO TOTAL (KG)
Granulados de oxicodona	83,5	16,64
SOLUCIÓN DE SUBRECUBRIMIENTO		
HPMC	15,0	3,00
SiIoidE F244P	1,5	0,30
Agua	n/d*	4,05*
Etanol	n/d*	22,95*
Total (seco)	100,00	19,94
*disolvente eliminado durante el proceso		

Tabla 3

Excipientes utilizados en el recubrimiento que enmascara el sabor		
MATERIALES	CONCENTRACIONES 2.5 - 10 MG	
	%	PESO TOTAL (KG)
Gránulos de oxicodona	79,74	19,94
SOLUCIÓN DE RECUBRIMIENTO		
Eudragit E100	14,74	3,69
HPMC	3,68	0,92
Siloide F244P	1,84	0,41
Agua	n/d*	14,19*
Etanol	n/d*	21,28*
Total	100,00	24,96
*disolvente eliminado durante el proceso		

Tabla 4

Excipientes utilizados en la suspensión antiestática aplicada en los gránulos de oxicodona con sabor enmascarado		
MATERIALES	CONCENTRACIONES 2.5 - 10 MG	
	%	PESO TOTAL (KG)
Gránulos de oxicodona con sabor enmascarado	99,80	24,96
SOLUCIÓN ANTIESTÁTICA		
Siloide F244P	0,20	0,05
Etanol	n/d*	0,83*
Total	100,00	25,01
*disolvente eliminado durante el proceso		

5 Ejemplo 2: Preparación de comprimidos orodispersables

Se introdujeron cristales de acetaminofén (APAP) en un procesador de lecho fluido y se roció una suspensión que contenía polímero acrílico Eudragit® E100, polímero acrílico Eudragit® NE30D y dióxido de silicio en etanol sobre los APAP. La cantidad total de recubrimiento representa 6 % en peso con relación al peso inicial de cristales APAP.

Los cristales APAP revestidos se mezclaron con los núcleos neutros revestidos con oxicodona del Ejemplo 1 y con excipientes, como los que se enumeran en la tabla que viene a continuación, y se formaron como comprimidos de acuerdo con los procedimientos de formación de comprimidos estándar para elaborar comprimidos orodispersables.

Se utilizó una prensa de estaciones Sviac 6 con los siguientes parámetros (tabla 5). La Tabla 6 presenta los detalles recomendados para las características de comprimido.

Tabla 5

Ejemplo de prensa establecida para un Sviac Pr-6	
PARÁMETROS	VALOR
Velocidad pico	25 rpm
Velocidad de cuadro de alimentación	10 rpm
Diámetro de extractor	15 mm

Tabla 6

Detalles recomendados para características físicas de comprimido		
PARÁMETROS	OBJETIVO	RANGO
Peso de comprimido	1050 mg	USP
Dureza de comprimido	65 N	50-80 N
Grosor de comprimido	5,60 mm	5,50-5,75 mm
Friabilidad	NMT 1,5%	Liberación NMT 1,5 % Estabilidad NMT 2 %
Tiempo de desintegración en boca	NMT 30 s	NMT 45 s
Contenido de agua	NMT 2,0 %	Liberación NMT 2,0 % Estabilidad NMT 3,0 %

La composición de los comprimidos comprimidos se muestra en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7

Composición de comprimidos orodispersables que contienen gránulos de oxycodona con sabor enmascarado o gránulos de APAP con sabor enmascarado	
Materiales	%
Granulados de oxycodona recubiertos	9,51
Cristales de APAP recubiertos (6% de recubrimiento)	32,85
Manitol 60	14,22
Manitol 300	14,22
Celulosa microcristalina PH 102	10,00
Crospovidona CL	15,00
Sacarosa	1,00
Edulcorante	0,38
Sabor de menta fría	0,75
Dióxido de silicio 244 FP	0,50
Estearil fumarato de sodio	1,50
Rojo# 40 aluminio lago	0,07
Total	100,00

Ejemplo 3 (comparativo): Preparación de gránulos que comprenden oxycodona y acetaminofén

- 5 Se introdujeron cristales APAP y dióxido de silicio en una instalación de lecho de aire fluidizado y se roció una solución de revestimiento de oxycodona disuelta en una solución de HPMC en agua sobre los mismos. Los cristales recubiertos se introdujeron de nuevo después en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado y se recubrieron adicionalmente utilizando una suspensión de recubrimiento de polímero acrílico Eudragit® E100 en 95 % de etanol con silicio. Los gránulos recubiertos resultantes se secaron después. La composición de gránulos APAP recubiertos con oxycodona y recubiertos adicionalmente con el recubrimiento de enmascaramiento del sabor (para una concentración final de 325 mg/2,5 mg) se proporciona en la Tabla 8.

Tabla 8

Composición de gránulos con sabor enmascarado de APAP/oxycodona	
Materiales	%
Acetaminofén	82,33
Dióxido de silicio 244 FP	0,25
SOLUCIÓN DE REVESTIMIENTO DE OXICODONA	
HPMC	0,28
HCl de oxycodona	0,63
Agua purificada	n/d*
SOLUCIÓN DE RECUBRIMIENTO	
Eudragit E100	15,0
Dióxido de silicio 244 FP	1,51
Etanol	n/d*
*disolvente eliminado durante el proceso	

Ejemplo 4 (comparativo): Preparación de comprimidos orodispersables

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 3 se mezclaron con aspartamo, menta fría, colorante, manitol, crospovidona, celulosa microcristalina y silicio. La mezcla fue después comprimida en un comprimido orodispersable de acuerdo con los procesos de formación de comprimidos convencionales. La composición de los comprimidos se resume en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9

Composición de la tabla	2,5 mg de HCl de Oxycodona/325 mg APAP	10 mg de HCl de Oxycodona/325 mg APAP
	Peso (mg/comprimido)	Peso (mg/comprimido)
Gránulos		
Acetaminofén	325,0	325,0
HCl de oxycodona	2,5	10,0
HPMC	1,1	4,3
Eudragit E100	59,2	60,9
Dióxido de silicio	12,2	12,2
Alcohol etílico	QD	QD
Agua purificada	QD	QD

Composición de la tabla	2,5 mg de HCl de Oxidodona/325 mg APAP	10 mg de HCl de Oxidodona/325 mg APAP
	Peso (mg/comprimido)	Peso (mg/comprimido)
Excipientes de formación de comprimidos		
Manitol	399,8	387,5
Crospovidona CL	105,0	105,0
Celulosa microcristalina	105,0	105,0
Polvo de aspartamo	21,0	21,0
Estearato de magnesio	13,1	13,1
Menta fría	5,3	5,3
Colorante	0,7	0,7
Peso total de comprimido (mg)	1050	1050

Ejemplo 5: Evaluación de la velocidad de disolución de acetaminofén y oxidodona

Se probaron las propiedades de disolución de los comprimidos producidos de acuerdo con el Ejemplo 2 (invención) y 4 (comparativo) en un pH cercano al pH de la saliva. La disolución que utilizaba el aparato de disolución de tipo 2 USP (sumergido) a 100 rpm dio los resultados mostrados en las Tablas 10 y 11 a continuación, para acetaminofén y oxidodona, respectivamente.

Tabla 10

Disolución (%) de acetaminofén		
Tiempo (mn)	Ejemplo 2 pH 6,8	Ejemplo 4 pH 6,8
2,5	56	8,3
7,5	89	20,8
15	94	58,3
30	98	93,75

Como se puede ver en esta Tabla, la disolución de comprimidos elaborados de acuerdo con la invención fue mucho más rápida que con los comprimidos comparativos.

Además, el $C_{\text{máx}}$ de acetaminofén en los comprimidos comparativos del Ejemplo 2 fue de 4,4 ng/ml para los comprimidos que contenían 2,5 mg de oxidodona y 4,0 ng/ml para los comprimidos que comprendían 10 mg de oxidodona. A un pH de 1-2 (parecido al de los jugos gástricos), se tardaron 27 minutos en liberar 85 % de APAP en los comprimidos que contenían 2,5 mg de oxidodona y 12,9 minutos en los comprimidos que contenían 10 mg de oxidodona. Se espera que esta velocidad de disolución lenta de APAP dé como resultado una velocidad de absorción demasiado lenta de este fármaco.

Tabla 11

Disolución (%) de oxidodona		
Tiempo (mn)	Ejemplo 2 pH 6,8	Ejemplo 4 pH 6,8
0	0	0
5	97	33
10	100	74
15	100	81
30	100	90

Esta tabla muestra que la adición de un agente formador de poros en el recubrimiento de enmascaramiento del sabor de gránulos de oxidodona da como resultado un aumento significativo de la velocidad de disolución de oxidodona, especialmente a un pH superior a 5,5, tal como pH 6,8. La adición del agente formador de poros proporciona gránulos de oxidodona con sabor enmascarado con perfiles de liberación de fármaco independientes del pH.

Ejemplo 6: Evaluación de la estabilidad de oxidodona - Comparación con cristales de acetaminofén recubiertos de oxidodona

Se introdujeron cristales de acetaminofén en un procesador de lecho fluido y se roció sobre los cristales una suspensión de oxidodona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como aglutinante y un disolvente de agua y etanol. Los gránulos se prepararon usando un equipo Mini-Glatt con 100 g de soporte y una duración de revestimiento de 30 min a 25 °C. El disolvente contenía 4 g de agua y 40,5 g de etanol. Se usaron los parámetros de composición y proceso que se mencionan en la Tabla 11 a continuación.

El procedimiento anterior se repite utilizando núcleos neutros en lugar de cristales de acetaminofén. Se usaron los parámetros de composición y proceso que se mencionan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Composiciones probadas		
Excipientes	Composición A (% seco)	Composición B (% seco)
Cristales APAP	98,91 %	0
Núcleos neutros	0	98,91 %
Oxicodona	0,76 %	0,76 %
HPMC 603	0,33 %	0,33 %

Los gránulos obtenidos de esta manera se almacenaron en condiciones forzadas de degradación (80°C, calor seco) y la cantidad de oxicodona restante como una función de tiempo, en relación con el contenido inicial de oxicodona, fue evaluada mediante HPLC.

Los resultados no mostraron ningún cambio significativo en el contenido de oxicodona de la Composición B después de 7 días, mientras que disminuyó a menos de 95 % para la Composición A. Además, el contenido de oxicodona también era estable cuando los gránulos de la Composición B se prepararon a 50 °C utilizando un disolvente acuoso, mientras que fue de alrededor de 86 % para los gránulos de la Composición A preparados en las mismas condiciones.

Este experimento demuestra que la oxicodona es más estable cuando se recubre con núcleos neutros que con cristales de acetaminofén. Se cree que esta degradación de oxicodona se debe al acetaminofén, que se ha demostrado que se degrada cuando está en solución.

Ejemplo 7: Evaluación de la estabilidad - Comparación

con gránulos sin subrecubrimiento

Los gránulos recubiertos con oxicodona se prepararon como se describe en la Composición B del Ejemplo 6, excepto que estos gránulos se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor de polímero acrílico Eudragit® E100 y dióxido de silicio (Syloid 244) en etanol. Estos gránulos se denominarán en lo sucesivo Gránulos C. Su composición se proporciona en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13

Composición de gránulos de oxicodona recubiertos sin subrecubrimiento		
Excipientes	Gránulos C	
	Peso (g)	%
Gránulos cargados con oxicodona (3,8 % p/p de oxicodona)	120,00	79,74
Eudragit E100	22,18	14,74
HPMC	5,54	3,68
Syloid 244	2,77	1,84
Agua purificada	85,38	n/d*
Etanol	128,06	n/d*
TOTAL (Mat. Seco)	150,49	100

* disolvente eliminado durante el proceso

También se prepararon gránulos similares, que además contenían un subrecubrimiento, tal como se describe en el Ejemplo 1 anterior, entre el recubrimiento de oxicodona y el recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Estos gránulos se denominarán en lo sucesivo gránulos D. Su composición se proporciona en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14

Composición de gránulos recubiertos con oxicodona con subrecubrimiento protector		
Excipientes	Gránulos D	
	Peso (g)	%
Gránulos cargados con oxicodona (3.8 % p/p de oxicodona)	900,00	66,6
Suspensión para subrecubrimiento		
HPMC	161,68	12,0
Syloid 244	16,17	1,2
Agua purificada	218,3	n/d*
Etanol	1237,1	n/d*

Suspensión para recubrimiento		
Eudragit E100	199,24	14,7
HPMC	49,74	3,7
Syloid 244	24,87	1,8
Agua purificada	766,89	n/d*
Etanol	1150,28	n/d*
Total (Mat. Seco)	1351,7	100
*disolvente eliminado durante el proceso		

Los gránulos C solo contenían alrededor de 80 % de oxicodona después de 21 días a 80 °C, mientras que los gránulos D todavía contenía 95 % de oxicodona en ese momento.

- 5 Además, se prepararon comprimidos con gránulos D como se describe en el Ejemplo 2 (Tabla 15) y se compararon con comprimidos similares preparados con Gránulos C que no contenían un subrecubrimiento (Tabla 16).

Tabla 15

Composición de comprimidos orodispersables que incluyen gránulos de oxicodona con un subrecubrimiento	
Materiales	%
Granulados de oxicodona recubiertos (Gránulos D)	7,20
Cristales APAP recubiertos (6 % recubrimiento)	26,53
Manitol 60	18,53
Manitol 300	18,54
Celulosa microcristalina PH102	10,00
Crospovidona CL	15,00
Sacarosa	1,00
edulcorante	0,38
Sabor de menta fría	0,75
Dióxido de silicio 244 FP	0,50
Estearil fumarato de sodio	1,50
Rojo# 40 aluminio lago	0,07
Total	100,00

Tabla 16

Composición de comprimidos orodispersables que contienen gránulos de oxicodona sin un subrecubrimiento	
Materiales	%
Granulados de oxicodona recubiertos (Gránulos C)	6,28
Cristales APAP recubiertos (6 % recubrimiento)	26,53
Manitol 60	18,99
Manitol 300	18,99
Celulosa microcristalina PH102	10,00
Crospovidona CL	15,00
Sacarosa	1,00
Edulcorante	0,38
Sabor de menta fría	0,75
Dióxido de silicio 244 FP	0,50
Estearil fumarato de sodio	1,50
Rojo# 40 aluminio lago	0,07
Total	100,00

Después de 21 días a 80 °C con calor seco en bolsas de blíster, los comprimidos que incluían un subrecubrimiento todavía contenían aproximadamente 95 % de oxicodona, mientras que los comprimidos comparativos sin subrecubrimiento solamente contenían aproximadamente 70 % de oxicodona.

Este experimento deja claro que los polímeros acrílicos que contienen grupos secundarios amino, tales como Eudragit®, E100 o EPO, tienden a degradar la oxicodona y que esta degradación puede inhibirse al proporcionarse un subrecubrimiento entre el recubrimiento de oxicodona y el recubrimiento de enmascaramiento del sabor Eudragit®.

Estos resultados se confirmaron al analizar el contenido total de impurezas de ambos tipos de comprimidos después de 21 días. Las impurezas mencionadas incluyeron principalmente productos de oxidación de oxicodona, tales como N-óxido oxicodona + oximorfona, aunque no los derivados de la síntesis de oxicodona. Los comprimidos que incluyen un subrecubrimiento solamente contenían 0,30 % de impurezas en ese momento, mientras que los comprimidos comparativos sin subrecubrimiento contenían 0,49 % de impurezas, cuando se almacenaron en blísteres durante 3 meses a 40 °C/75 % RH.

Una tendencia similar se observó cuando los comprimidos se almacenaron durante 28 días en un plato abierto en lugar de mantenerse a 80 °C con calor seco en bolsas de blíster.

Ejemplo 8: Evaluación de la estabilidad de la oxicodona - Comparación con comprimidos sin crosprovidona

Se prepararon comprimidos como se describe en el Ejemplo 2, de acuerdo con la composición presentada en la Tabla 15 y se compararon con comprimidos similares que no contenían crosprovidona, como se presenta en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17

Composición de comprimidos sin crosprovidona que contienen gránulos de oxicodona con sabor enmascarado con subrecubrimiento	
Materiales	%
Granulados de oxicodona recubiertos (Gránulos D)	7,20
Cristales APAP recubiertos (6 % recubrimiento)	26,03
Manitol 60	26,04
Manitol 300	10,00
Celulosa microcristalina PH102	1,00
Edulcorante	0,38
Sabor de menta fría	0,75
Dióxido de silicio 244 FP	0,50
Estearil fumarato de sodio	1,50
Rojo# 40 aluminio lago	0,07
Total	100,00

Después de 21 días a 80 °C con calor seco en bolsas de blíster, los comprimidos que incluían crosprovidona todavía contenían alrededor de 95 % de oxicodona, mientras que los comprimidos comparativos solo contenían alrededor de 50 % de oxicodona.

Este experimento deja claro que los polímeros acrílicos que contienen cadenas secundarias amino, tales como Eudragit®, E100 o EPO, tienden a degradar la oxicodona (que ha sido confirmado por mezclas binarias de Eudragit® E100 con oxicodona) y que esta degradación puede ser inhibida en condiciones secas agregando crosprovidona como un agente de desintegración en los comprimidos.

Estos resultados se confirmaron al analizar el contenido total de impurezas de ambos tipos de comprimidos después de 21 días. Las impurezas mencionadas incluyeron principalmente productos de oxidación de oxicodona, tales como N-óxido de oxicodona + oximorfona, aunque no los derivados de la síntesis de oxicodona. Los comprimidos que incluían crosprovidona solo contenían 0,25 % de impurezas en ese momento, mientras que los comprimidos comparativos contenían 7,06 % de impurezas, tal como se midió mediante HPLC.

Ejemplo 9: Evaluación de la estabilidad - Comparación con gránulos hechos en un medio acuoso

Se prepararon comprimidos como se describe en el Ejemplo 2 de acuerdo con la fórmula presentada en la Tabla 15 y se compararon con comprimidos similares en los que se habían aplicado las etapas de recubrimiento y subrecubrimiento de oxicodona sobre los núcleos neutros en un disolvente acuoso en lugar de un disolvente hidroalcohólico. La composición de los gránulos de oxicodona con sabor enmascarado obtenida en un disolvente acuoso se presenta en la Tabla 18; la fórmula del comprimido se proporciona en la Tabla 19.

Tabla 18

Composición de gránulos de oxicodona con sabor enmascarado obtenida por carga de fármaco y procesos de subrecubrimiento a base de agua		
Excipientes	Peso (g)	%
Núcleos neutros	1000,0	64,58
Solución para carga de fármaco		
HCl de oxicodona	39,9	2,58
HPMC	19,95	1,29
Agua purificada	455,77	n/d*

Composición de gránulos de oxicodona con sabor enmascarado obtenida por carga de fármaco y procesos de subrecubrimiento a base de agua		
Excipientes	Peso (g)	%
Suspensión para surecubrimiento		
HPMC	159,0	10,27
Syloid 244	15,9	1,03
Agua purificada	1574,1	n/d*
Suspensión para recubrimiento		
Eudragit E100	228,3	14,74
HPMC	56,92	3,68
Syloid 244	28,52	1,84
Agua purificada	878,5	n/d*
Etanol	1317,7	n/d*
Total (Mat. Seco)	1548,5	100

*disolvente eliminado durante el proceso

Tabla 19

Composición de comprimidos orodispersables que contienen gránulos de oxicodona con sabor enmascarado preparada mediante un proceso acuoso	
Materiales	%
Granulados de oxicodona recubiertos (tabla 16)	7,61
Cristales APAP recubiertos (6 % recubrimiento)	26,53
Manitol 60	18,31
Manitol 300	18,31
Celulosa microcristalina PH102	10,00
Crospovidona CL	15,00
Sacarosa	1,00
Edulcorante	0,38
Sabor de menta fría	0,75
Dióxido de silicio 244 FP	0,50
Rojo# 40	0,07
Estearil fumarato de sodio	0,77
Lubritab	0,77
Total	100,00

Después de 21 días a 80 °C con calor seco en bolsas de blíster, los comprimidos que contenían gránulos preparados con un medio hidroalcohólico contenían 0,25 % de impurezas totales, como se define en los Ejemplos 8 y 9, mientras que los comprimidos comparativos ya incluían 1,14 % de impurezas totales después de solo 14 días.

De manera similar, después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa en las bolsas de blíster, los comprimidos que contenían gránulos preparados con un medio hidroalcohólico contenían 0,23 % de la suma de impurezas de N-óxido de oxicodona y oximorfona, mientras que los comprimidos similares que contenían gránulos hechos en un proceso acuoso incluían 1,43 % de estas impurezas.

Este experimento muestra que el uso de un proceso de revestimiento de fármaco hidroalcohólico mejora la estabilidad de la oxicodona en los comprimidos acabados.

Ejemplo 10: Evaluación de la estabilidad - Comparación con comprimidos sin palmitato de ascorbilo

Se compararon dos tipos de comprimidos, es decir, comprimidos T1 similares a los descritos en el Ejemplo 2 y comprimidos correspondientes T2, a los que se añadieron 5,04 mg (0,48 % p/p) de palmitato de ascorbilo.

Se realizaron pruebas de estabilidad, según las cuales se detectaron 0,17 % de impurezas en T1 después de un mes y 0,20 % después de dos meses, y el valor de oxicodona había descendido al 96 % en estos comprimidos. Por el contrario, se detectaron 0 % de impurezas en T2 incluso después de tres meses y el contenido de oxicodona fue estable durante este período.

REIVINDICACIONES

1. Gránulo que comprende un núcleo neutro recubierto con oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente aglutinante, estando además dicho recubrimiento de oxicodona recubierto con un subrecubrimiento que comprende un compuesto soluble en fluidos gástricos, en el que dicho subrecubrimiento está además recubierto con un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo.
2. Gránulo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que este comprende clorhidrato de oxicodona.
3. Gránulo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto soluble en flujo gástrico y el aglutinador se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en: polímeros a base de celulosa, tales como polímeros acrílicos de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; alcoholes polivinílicos; ácido alginico o alginato de sodio; almidón o almidón pregelatinizado; sacarosas y sus derivados; goma guar; polietilenglicoles y mezclas y copolímeros de los mismos.
4. Gránulo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo es un copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo, de metacrilato de metilo y de metacrilato de n-butilo.
5. Gránulo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el recubrimiento que enmascara el sabor también incluye un agente formador de poros, tal como hidroxipropilmetilcelulosa.
6. Comprimido orodispersable que comprende: (a) gránulos como los definidos en la reivindicación 1, con opcionalmente un agente formador de poros y (b) al menos un agente de desintegración y al menos un diluyente, en el que dicho agente de desintegración comprende crosprovidona.
7. Comprimido orodispersable de acuerdo con la reivindicación 6, en el que también incluye un agente antioxidante, tal como palmitato de ascorbilo.
8. Comprimidos orodispersables que comprenden: (a) gránulos como los definidos en la reivindicación 1, con opcionalmente un agente que forma poros, (b) acetaminofén que no está incluido en dichos gránulos y (c) al menos un agente de desintegración y al menos un agente diluyente soluble, en el que dicho agente de desintegración comprende crosprovidona.
9. Comprimido orodispersable de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto soluble en fluidos gástricos tal y como se define en la reivindicación 1, se selecciona del grupo que consiste en: polímeros a base de celulosa, tales como polímeros acrílicos de hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; alcoholes polivinílicos; ácido alginico o alginato de sodio; almidón o almidón pregelatinizado; sacarosas y sus derivados; goma guar, polietilenglicoles y mezclas y copolímeros de los mismos.
10. Comprimido orodispersable de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que este incluye también un agente antioxidante, tal como palmitato de ascorbilo.
11. Comprimido orodispersable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el agente formador de poros es hidroxipropilmetilcelulosa.
12. Comprimido orodispersable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que este contiene de 2,5 a 10 mg de oxicodona y de 80 a 750 mg de acetaminofén.
13. Procedimiento para elaborar comprimidos orodispersables según se define en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende las etapas de:
 - (a) rociar sobre núcleos neutros una suspensión en un disolvente de oxicodona o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de al menos un agente aglutinante para obtener granulados,
 - (b) aplicar un subrecubrimiento sobre dichos granulados, rociando sobre ellos un compuesto soluble en flujo gástrico mezclado con un disolvente, obteniéndose de esta manera granulados recubiertos;
 - (c) opcionalmente secar dichos granulados recubiertos,
 - (d) aplicar sobre dichos granulados recubiertos un recubrimiento de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero o copolímero con unidades de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo y opcionalmente un agente formador de poros, para obtener gránulos,
 - (e) opcionalmente aplicar un recubrimiento antiestático sobre dichos gránulos,
 - (f) mezclar acetaminofén, opcionalmente aplicado sobre núcleos neutros y/o recubiertos, con dichos gránulos, al menos un agente de desintegración que comprende crosprovidona y al menos un agente diluyente soluble para obtener una mezcla en polvo, y

(g) formar comprimidos a partir de dicha mezcla en polvo,

en el que el disolvente utilizado en al menos una de las etapas (a) y (b) es un disolvente hidroalcohólico.

- 5 14. Comprimido orodispersable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende acetaminofén y oxicodona como los únicos ingredientes activos, teniendo dicho comprimido un contenido de oxicodona, después de almacenamiento en seco a 80 °C durante 14 días, preferiblemente durante 21 días, de al menos aproximadamente 90 %, preferiblemente de al menos aproximadamente 95 % del contenido inicial de oxicodona antes del almacenamiento.