



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 468**

51 Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04743056 .6**
96 Fecha de presentación : **23.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1644002**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Multiparticulados.**

30 Prioridad: **27.06.2003 GB 0315137**
12.02.2004 GB 0403102
16.06.2004 GB 0413454

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2010

73 Titular/es: **Euro-Celtique S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Walden, Malcolm;**
Hayes, Geoff;
Mohammad, Hassan;
Tamber, Harjit;
Whitelock, Steve y
Martinelli, Vincenzo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 337 468 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

Multiparticulados.

La presente invención se refiere a multiparticulados y, en particular, a multiparticulados extruidos que proporcionan liberación controlada de oxicodona.

Antecedentes de la invención

La oxicodona es 4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona y se deriva del alcaloide del opio tebaína. Es un agonista opioide puro cuya acción principal es la analgesia, y normalmente se administra en forma de clorhidrato de oxicodona. La sal clorhidrato de oxicodona es un polvo cristalino inodoro, blanco, que se disuelve libremente en agua (1 g en 6 a 7 ml).

La oxicodona está indicada para el tratamiento del dolor de moderado a grave. La liberación controlada de productos de oxicodona permite el tratamiento del dolor cuando se necesita un suministro continuo y las veinticuatro horas al día de analgésico durante un periodo de tiempo prolongado.

Las formulaciones de oxicodona que proporcionan liberación controlada de oxicodona se describen, por ejemplo, en el documento WO 9310765. Típicamente se emplea un procedimiento de granulación. En el Ejemplo 3, se prepara un comprimido que contiene 10 mg de clorhidrato de oxicodona a partir de una mezcla de clorhidrato de oxicodona, lactosa, povidona, Eudragit RS 30 D, triacetina, alcohol estearílico, talco y estearato de magnesio. Se emplean los mismos ingredientes en cantidades ajustadas en el Ejemplo 4 para preparar comprimidos que contienen 20 mg de clorhidrato de oxicodona. Los productos resultantes presentan diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Ilustrativamente, las velocidades de liberación *in vitro* de los comprimidos de 10 mg y 20 mg de oxicodona se dan en el documento WO 9310765 de la siguiente manera:

| | % de oxicodona liberada | |
|------|-------------------------|-------|
| hora | 10 mg | 20 mg |
| 1 | 38,0 | 31 |
| 2 | 47,5 | 44 |
| 4 | 62,0 | 57 |
| 8 | 79,8 | 71 |
| 12 | 91,1 | 79 |
| 18 | 94,9 | 86 |
| 24 | 98,7 | 89 |

Los comprimidos de esta clase y con dichas velocidades de liberación forman la base para un producto comercial. Los comprimidos de oxicodona de liberación controlada están disponibles como Comprimidos OxyContin (Marca Comercial Registrada), que están diseñados para proporcionar un suministro controlado de oxicodona durante 12 horas.

La oxicodona se absorbe bien a partir de los Comprimidos OxyContin® con una biodisponibilidad oral del 60% al 87%. La biodisponibilidad oral relativa de los Comprimidos OxyContin® para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata es del 100%. Tras una dosificación repetida en voluntarios normales en estudios farmacocinéticos, los niveles en estado estacionario se alcanzaron en 24-36 horas.

La proporcionalidad de la dosis se ha establecido para potencias de comprimido de 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, y 160 mg con respecto tanto a los niveles pico en plasma ($C_{\text{máx}}$) como a la extensión de la absorción (biodisponibilidad), AUC, como se indica mediante los siguientes datos:

ES 2 337 468 T3

Media [% de variación del coeficiente]

| Régimen | Forma de Dosificación | AUC (ng.h/ml)* | C _{máx} (ng/ml) | T _{máx} (h) | Conc. Más Baja (ng/ml) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------|
| Dosis Individual | Comprimidos OxyContin® de 10 mg | 100,7 [26,6] | 10,6 [20,1] | 2,7 [44,1] | n.a. |
| | Comprimidos OxyContin® de 20 mg | 207,5 [35,9] | 21,4 [36,6] | 3,2 [57,9] | n.a. |
| | Comprimidos OxyContin® de 40 mg | 423,1 [33,3] | 39,3 [34,0] | 3,1 [77,4] | n.a. |
| | Comprimidos OxyContin® de 80 mg ** | 1085,5 [32,3] | 98,5 [32,1] | 2,1 [52,3] | n.a. |
| Múltiples Dosis | Comprimidos OxyContin® de 10 mg, q12h | 103,6 [38,6] | 15,1 [31,0] | 3,2 [69,5] | 7,2 [48,1] |
| | 5 mg, liberación inmediata q6h | 99,0 [36,2] | 15,5 [28,8] | 1,6 [49,7] | 7,4 [50,9] |
| * para AUC de dosis individual = AUC _{0-inf} , para AUC de múltiples dosis = AUC _{0-T} | | | | | |
| ** datos obtenidos mientras los voluntarios recibían naltrexona, que puede potenciar la absorción | | | | | |

La oxycodona se metaboliza extensivamente y se elimina principalmente en la orina en forma de metabolitos tanto conjugados como no conjugados. La semi-vida de eliminación aparente de oxycodona después de la administración de los Comprimidos OxyContin® era de 4,5 horas comparado con las 3,2 horas para la oxycodona de liberación inmediata.

Aproximadamente del 60% al 87% de una dosis oral de oxycodona alcanza el compartimento central en comparación con una dosis parenteral. Esta alta biodisponibilidad oral se debe a un bajo metabolismo pre-sistémico y/o de primer paso. En voluntarios normales, el $t_{1/2}$ de absorción es de 0,4 horas para oxycodona oral de liberación inmediata. En contraste, los Comprimidos OxyContin® presentan un patrón de absorción bifásico con dos semi-vidas de absorción aparentes de 0,6 y 6,9 horas, que describe la liberación inicial de oxycodona del comprimido seguido de una liberación prolongada.

Existen técnicas alternativas para la fabricación de formulaciones de oxycodona, aparte de la granulación empleada en los Ejemplos del documento WO 9310765. De esta manera, pueden fabricarse multiparticulados de dimensiones uniformes con propiedades de liberación de fármaco modificadas mediante una técnica denominada tecnología de extrusión en estado fundido. La extrusión en estado fundido es un procedimiento sin disolvente de una sola etapa para fabricar multiparticulados por extrusión de una mezcla reblandecida, y es particularmente útil para la modificación de la liberación del fármaco. Seleccionando los polímeros y aditivos adecuados, la tecnología de extrusión en estado fundido puede usarse tanto para potenciar la solubilidad, y posteriormente la biodisponibilidad, de fármacos poco solubles en agua así como para retardar la liberación del fármaco de fármacos de moderada a altamente solubles en agua para productos de liberación controlada.

La estructura de la tecnología de extrusión en estado fundido es la aplicación de materiales termoplásticos que actúan como aglutinantes para fármacos embebidos en forma de solución o dispersión dentro de la matriz. Los polímeros termoplásticos con bajas temperaturas de transición vítrea (T_g) se prefieren para procesamiento por extrusión en estado fundido. Las temperaturas de procesamiento más bajas se prefieren también con respecto a la estabilidad de los fármacos sensibles al calor y otros excipientes necesarios. Las temperaturas de transición vítrea de los polímeros pueden reducirse también adicionalmente para facilitar el procesamiento a temperaturas más bajas con adición opcional de plastificantes.

Ilustrativamente, el documento WO 9614058 proporciona una formulación farmacéutica de liberación sostenida, que comprende una mezcla extruida en estado fundido de un agente terapéuticamente activo, uno o más materiales elegidos entre el grupo constituido por alquilcelulosas, polímeros y copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, goma

laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de los mismos; y uno o más vehículos hidrófobos fundibles que proporcionan un efecto retardante adicional y se seleccionan entre el grupo constituido por ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos, teniendo el vehículo fundible un punto de fusión de 30 a 200°C. La mezcla extruida en estado fundido se divide en una dosis unitaria que contiene una cantidad eficaz de dicho agente terapéuticamente activo para dar un efecto terapéutico deseado y proporcionar una liberación sostenida de dicho agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

Adicionalmente, el documento WO 9614058 describe un procedimiento para preparar un extruido farmacéutico de liberación sostenida adecuado para administración oral. El procedimiento comprende:

mezclar un agente terapéuticamente activo junto con (1) un material seleccionado entre el grupo constituido por alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de los mismos y (2) un vehículo fundible seleccionado entre el grupo constituido por ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos; teniendo dicho material retardante un punto de fusión entre 30-200°C e incluyéndose en una cantidad suficiente para ralentizar adicionalmente la liberación del agente terapéuticamente activo; calentar dicha mezcla a una temperatura suficiente para reblandecer la mezcla suficientemente para extruir la misma; extruir dicha mezcla calentada como una hebra que tiene un diámetro de 0,1 - 3 mm; enfriar dicha hebra; y dividir dicha hebra para formar multiparticulados no esféricos de dicho extruido que tienen una longitud de 0,1 - 5 mm; y dividir dichos multiparticulados no esféricos en dosis unitarias que contienen una cantidad eficaz de dicho agente terapéuticamente activo, proporcionando dicha dosis unitaria una liberación sostenida de dicho agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

Este procedimiento puede aplicarse a oxycodona, un analgésico opioide, y típicamente emplea un polimetacrilato Eudragit como el polímero retardante principal en la matriz. Los polimetacrilatos Eudragit se emplean ampliamente en composiciones farmacéuticas, particularmente para controlar la liberación de un ingrediente activo. De esta manera, en algunos de los ejemplos del documento WO 9614058, se preparan cápsulas o comprimidos de liberación controlada con 20 mg de clorhidrato de oxycodona por extrusión de una mezcla. En los Ejemplos 11 y 13, el clorhidrato de oxycodona se mezcla con Eudragit RS PO, Eudragit L 100 y ácido esteárico. La mezcla del Ejemplo 12 adicionalmente contiene talco.

Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un procedimiento para preparar multiparticulados de oxycodona que puedan usarse para llenar una cápsula que pueden acercarse a algunas o todas las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los Comprimidos OxyContin®. Un objeto relacionado de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de oxycodona que proporcione un perfil de liberación de oxycodona *in vitro* que se acerque al de los Ejemplos 3 y 4 del documento WO 9310765.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan multiparticulados de liberación controlada extruidos en estado fundido que contienen (a) oxycodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua, donde dicho modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua o hidroxipropil metil celulosa.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que comprende multiparticulados como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Se proporcionan dichos multiparticulados de oxycodona con una alta liberación inicial de oxycodona, y una alta liberación total de oxycodona. Las propiedades de liberación pueden expresarse en términos de liberación de oxycodona en condiciones *in vitro* controladas que simulan, por ejemplo, fluidos gástricos humanos o el entorno intestinal humano. Puede ensayarse la liberación a un pH fisiológico, por ejemplo un pH de aproximadamente 1,2 o aproximadamente 6,8. Los procedimientos de ensayo pueden diseñarse también para reflejar un cambio del estómago al intestino durante el paso a través del cuerpo.

En particular, se ha descubierto que la inclusión de un modificador de la permeabilidad al agua puede permitir la extrusión de multiparticulados de oxycodona que muestran alguna bioequivalencia respecto a los Comprimidos OxyContin®. Los multiparticulados pueden tener propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas parecidas a las de los Comprimidos OxyContin®. En particular, los multiparticulados pueden tener velocidades de liberación *in vitro* cercanas a las de los Comprimidos OxyContin®.

En la invención, se proporcionan multiparticulados de oxycodona que comprenden oxycodona normalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, un plastificante, un lubricante y un modificador de la permeabilidad al agua como se ha especificado anteriormente. Típicamente el modificador de la permeabilidad al agua sirve para modificar la permeabilidad al agua y potenciar la liberación del fármaco, especialmente en las últimas fases de la disolución. El modificador de la permeabilidad al agua puede servir también para modular la velocidad de secreción del fármaco.

La oxycodona puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el clorhidrato, o la base libre.

Los multiparticulados pueden obtenerse por extrusión en estado fundido de una mezcla extruible. Dicha extrusión se describe en el documento WO 9614058. En la práctica, el polímero se reblandece pero en la práctica puede no fundirse.

Los multiparticulados de la presente invención pueden usarse para llenar una cápsula. De esta manera, la presente invención proporciona una cápsula apropiada para la dosificación una vez o dos veces al día. Pueden proporcionarse otras formas farmacéuticas de la formulación de liberación controlada. La forma farmacéutica es preferiblemente una forma farmacéutica unitaria, y preferiblemente muestra alguna bioequivalencia con los Comprimidos OxyContin®. La forma farmacéutica puede tener propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas parecidas a las de los Comprimidos OxyContin®. En particular, la forma farmacéutica puede tener velocidades de liberación *in vitro* cercanas a las de los Comprimidos OxyContin®.

En un aspecto relacionado, se proporciona un procedimiento para preparar multiparticulados como se ha descrito anteriormente en el presente documento que comprende preparar una mezcla que contiene (a) oxycodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua, donde dicho modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua o hidroxipropil metil celulosa; y extruir la mezcla.

Detalles de la invención

Los multiparticulados de oxycodona de la presente invención preferiblemente dan velocidades de liberación *in vitro* parecidas a las de los Comprimidos OxyContin®. Las velocidades de liberación de los Comprimidos OxyContin® son importantes para una alta liberación inicial, y una alta liberación total. Preferiblemente la liberación de oxycodona es sustancialmente independiente del pH en el intervalo de pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 7. Para ello, la liberación sustancialmente independiente del pH puede significar que para una formulación dada, cuando se ensaya en fluido intestinal simulado a pH 6,8, en cualquier punto temporal dado la cantidad de oxycodona liberada como un porcentaje de la cantidad original de oxycodona en la formulación es sustancialmente igual al porcentaje de la cantidad de oxycodona liberada basado en la cantidad original de oxycodona en la formulación cuando se ensaya en fluido gástrico simulado a pH 1,2. La liberación es sustancialmente igual cuando las cantidades respectivas difieren en $\pm 30\%$, más preferiblemente $\pm 20\%$ y aún más preferiblemente $\pm 15\%$.

A menos que se indique otra cosa, las velocidades de liberación se midieron por un procedimiento especificado que implicaba el uso de un aparato de disolución con cesta Ph. Eur. a 37°C, 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado USP a pH 1,2 sin enzima. En una variación, el medio de disolución es fluido intestinal simulado a pH 6,8 sin enzima.

Para el fluido gástrico simulado a pH 1,2, los multiparticulados de oxycodona de la presente invención típicamente liberan al menos el 15% de oxycodona después de 1 hora, lo que refleja una alta liberación inicial. Preferiblemente, liberan al menos el 20%, más preferiblemente al menos el 25% y aún más preferiblemente al menos el 35% de la oxycodona después de 1 hora.

Los multiparticulados de oxycodona de la presente invención típicamente liberan al menos el 30% de oxycodona después de 2 horas, lo que refleja una alta liberación inicial. Preferiblemente, liberan al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 50% y aún más preferiblemente al menos el 55% de la oxycodona después de 2 horas.

Los multiparticulados de oxycodona de la presente invención típicamente liberan al menos el 60% de oxycodona después de 4 horas, lo que refleja una alta liberación inicial. Preferiblemente, liberan al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 75% y aún más preferiblemente al menos el 80% de la oxycodona después de 4 horas.

Los multiparticulados de oxycodona de la presente invención típicamente liberan al menos el 75% de oxycodona después de 10 horas, lo que refleja una alta liberación total. Preferiblemente, liberan al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90% y aún más preferiblemente al menos el 95% de la oxycodona después de 10 horas.

Adicionalmente, se prefiere al menos el 85% de liberación de oxycodona después de 8 horas. Los multiparticulados de oxycodona de la presente invención pueden liberar el 100% de oxycodona después de 12 horas, lo que refleja una alta liberación total.

Los multiparticulados de la presente invención contienen (a) oxycodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua donde dicho modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua o hidroxipropil metil celulosa. Con esta selección de ingredientes se hace posible preparar multiparticulados y, de esta manera, las cápsulas que contienen oxycodona y que mimetizan las características de liberación *in vitro* y preferiblemente *in vivo* de los Comprimidos OxyContin®. En particular, la combinación que incluye un modificador de la permeabilidad al agua permite una liberación inicial adecuada de oxycodona (primeras horas) mientras que mantiene una alta liberación total del ingrediente activo en las últimas horas de la disolución.

ES 2 337 468 T3

El clorhidrato de oxicodona es la forma de oxicodona preferida, aunque pueden usarse otras sales farmacéuticamente aceptables.

El copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, denominado también copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, es adecuadamente Eudragit RS PO. Ofrece las siguientes propiedades:

- de insoluble a poco soluble en agua,
- baja porosidad o permeabilidad acuosa,
- compatible con el fármaco y otros aditivos,
- extruible a temperaturas moderadas o a temperaturas más bajas en presencia de un plastificante adecuado,
- estable durante el tiempo y condiciones de almacenamiento pretendidos,
- estabilidad térmica.

En particular, Eudragit RS PO es un polímero termoplástico de baja permeabilidad al agua que puede retardar significativamente la liberación de la oxicodona embebida en su matriz. Se describe como un polvo polimérico independiente del pH con baja permeabilidad por las formulaciones de matriz. Es un copolímero de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario para controlar la permeabilidad, y un peso molecular promedio de aproximadamente 150.000.

El plastificante sirve para reblandecer el copolímero de metacrilato de amonio insoluble para hacer más fácil de extruir al polímero. Para ello, el plastificante típico es miscible con el copolímero de metacrilato de amonio insoluble para producir una disminución en la resistencia a tracción, una menor temperatura de reblandecimiento, y una disminución en la temperatura de transición vítrea, T_g, del polímero. Sirve para reducir la cohesión proporcionando la lubricación interna del polímero. El plastificante normalmente se elige entre sólidos insolubles en agua tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetosteárilico; sólidos solubles en agua tales como sorbitol y sacarosa y polietilenglicol de alto peso molecular; líquidos insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo y citrato de tributilo y líquidos solubles en agua tales como citrato de trietilo, propilenglicol y polietilenglicol de bajo peso molecular. El alcohol estearílico es un plastificante preferido. Otro plastificante preferido es un polietilenglicol de alto peso molecular, preferiblemente con un peso molecular en el intervalo de 4000 a 10000, tal como PEG 6000.

El lubricante es un adyuvante de procesado que reduce la fricción entre la mezcla polimérica plastificada y las superficies internas de la extrusora. Normalmente es un sólido, y se elige adecuadamente entre ácido esteárico, behenato de glicerilo (predominantemente dibehenato de glicerilo), estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y dióxido de silicio (sílice fundida). La presencia de lubricante en la formulación de extrusión mejora la mezcla, amasado y transporte, y reduce las fuerzas de adhesión. Una extrusión lubricada suave a temperaturas de bajas a moderadas mejora la reproducibilidad de un lote a otro y reduce la tensión tanto sobre el producto como sobre el equipo. El ácido esteárico, posiblemente en forma de una sal, es un lubricante preferido. Otro lubricante preferido es behenato de glicerilo, que da menos sensibilidad a pH para la liberación de oxicodona *in vitro*.

Los plastificantes a menudo pueden actuar como un lubricante, y los lubricantes a menudo pueden actuar como un plastificante.

La elección del plastificante y el lubricante normalmente tendrá un efecto sobre las características de los multiparticulados extruidos resultantes. Por ejemplo, cuando el plastificante es alcohol estearílico y el lubricante es ácido esteárico, las cantidades y proporciones de uno con respecto al otro y respecto al copolímero de metacrilato de amonio pueden modificar significativamente la velocidad de liberación del fármaco. Se ha descubierto que niveles más altos de alcohol estearílico reducen la T_g de la mezcla polimérica y se cree que esta reducción afecta a la velocidad de liberación del fármaco. Sin embargo, los niveles más altos de ácido esteárico pueden mejorar también la mezcla, amasado y extrusión así como alterar la velocidad de liberación de oxicodona. Se ha descubierto que proporciones más altas de ácido esteárico sólo a expensas del alcohol estearílico muestran una reducción significativa de la velocidad de liberación y la liberación total de oxicodona.

El modificador de la permeabilidad al agua modula la secreción del fármaco a partir de la forma farmacéutica. Típicamente el modificador de la permeabilidad al agua sirve para potenciar la liberación del fármaco, especialmente en las últimas fases de la disolución.

La hidroxipropilmetil celulosa de alta viscosidad y los copolímeros de metacrilato de amonio permeables al agua pueden usarse para potenciar la liberación total del ingrediente activo. En este último sentido, el copolímero de metacrilato de amonio empleado como agente (e) para modificar la permeabilidad al agua no es el mismo polímero que el copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua usado como ingrediente (b), que es más permeable al agua debido a los diferentes grados de sustitución con grupos amonio cuaternario.

ES 2 337 468 T3

Un ejemplo de un agente usado para modificar la permeabilidad al agua de los multiparticulados extruidos es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua tal como Eudragit RL PO, denominado también copolímero de metacrilato de amonio. Eudragit RL PO se describe como un polímero en polvo independiente del pH altamente permeable para formulaciones de matriz. Es un copolímero de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, con un contenido de grupos amonio cuaternario para proporcionar permeabilidad, y un peso molecular promedio de aproximadamente 150.000.

La hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) de calidad de alto peso molecular (alta viscosidad) inicialmente se hidrata para formar un gel espeso para controlar el movimiento del agua. El gel hidratado se disuelve y/o erosiona entonces gradualmente con el tiempo dejando una estructura porosa y altamente permeable. De acuerdo con esta hipótesis, se cree que la HPMC de alta viscosidad no aumenta significativamente la liberación del fármaco en las primeras horas pero potencia la liberación en los últimos momentos.

Eudragit RL PO es un análogo altamente permeable al agua y puede potenciar significativamente la velocidad de liberación y la liberación total del fármaco.

Las cantidades en porcentaje adecuadas para los ingredientes (a) a (e) se dan en la siguiente tabla, basadas en el peso total de los cinco ingredientes:

| | intervalo típico % | intervalo preferido % | intervalo más preferido % |
|--------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------|
| oxicodona como clorhidrato | 3 a 50 | 5 a 40 | 7,5 a 35 |
| copolímero de metacrilato de amonio insoluble | 25 a 85 | 35 a 75 | 50 a 65 |
| plastificante | 1 a 30 | 3 a 25 | 5 a 15 |
| lubricante | 1 a 25 | 2 a 25 | 2 a 25 |
| modificador de la permeabilidad al agua | 1 a 40 | 1 a 30 | 1 a 20 |

Pueden emplearse otros aditivos para producir multiparticulados dentro de un conjunto de especificaciones pre-determinadas. Los agentes de abultamiento, por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina y fosfato de calcio, son excipientes farmacéuticos ampliamente usados y pueden usarse en la presente invención para modificar las velocidades de liberación y/o liberación total. Puede considerarse también que otros agentes de modificación de la liberación modulan la velocidad de liberación y/o potencian la liberación total.

La formulación preferida contiene oxicodona, preferiblemente como la sal clorhidrato, Eudragit RS PO como copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, alcohol estearílico como plastificante, behenato de glicerilo como lubricante, y Eudragit RL PO como modificador de la permeabilidad al agua.

Para la fabricación de los multiparticulados de la presente invención, los ingredientes se mezclan, y se extruyen. Los detalles de dichos procedimientos se dan en el documento WO 9614058.

Para la presente invención, se prefiere emplear una extrusora de doble tornillo, que puede tener tornillos co-rotatorios o contra-rotatorios. Esencialmente, la mezcla en forma de polvo se suministra mediante un tubo de suministro en el primer segmento del tambor normalmente a una temperatura relativamente baja, por ejemplo 10-20°C, para asegurar un flujo de polvo constante a los tambores de alta temperatura. El tubo de suministro proporciona una corriente uniforme de la mezcla a la extrusora. Es deseable que sea consistente, puesto que las velocidades de suministro irregulares y variables pueden producir multiparticulados con propiedades físicas variables, tales como densidad y porosidad.

La extrusora preferida se diseña con dobles tornillos, preferiblemente tornillos contra-rotatorios, para la tarea de transportar, mezclar, comprimir, calentar y reblandecer la mezcla. Dependiendo de la elección de los componentes de la mezcla y de las condiciones de extrusión, puede ser que la mezcla se funda así como que se reblandezca. Los tornillos que realizan una parte significativa de este procedimiento de extrusión se construyen de pequeños elementos diferentes elegidos entre diversos elementos de tornillo y elementos de amasado. El tiempo de mezcla y amasado puede alterarse significativamente cambiando el tipo, longitud y configuración de los elementos de tornillo y posiblemente de los elementos de amasado. Los tiempos de residencia cortos y las fuerzas de cizalla de moderadas a bajas contribuyen a un procesamiento seguro y un producto estable incluso con fármacos sensibles al calor. Los ejemplos de extrusoras disponibles incluyen aquellas fabricadas por Leistritz, Brabender, Randcastle, y Kurimoto Co. Ltd.

ES 2 337 468 T3

Las velocidades de rotación del tornillo pueden suponer una parte importante en la calidad de los multiparticulados producidos. Las velocidades de rotación altas sin una compensación apropiada de la velocidad de suministro de la mezcla pueden producir multiparticulados de alta porosidad con una velocidad de liberación del fármaco variable. Por otro lado, la rotación lenta del tornillo induciría tiempos de residencia innecesariamente largos. Un vacío conectado al tambor de la extrusora es deseable para retirar el aire atrapado dentro de la mezcla reblandecida y producir así multiparticulados no porosos densos.

El cabezal de extrusión típicamente se diseña para producir múltiples hebras de diámetro fijo. El número, forma y diámetro de los orificios puede cambiarse para adecuarse a una especificación predeterminada.

Además de la velocidad del tornillo, los otros parámetros influyentes principales son el par de torsión del tornillo, la temperatura del tambor individual, y la presión y temperatura del cabezal de extrusión.

De acuerdo con un procedimiento de corte de la presente invención, las hebras extruidas se llevan desde el cabezal del troquel en un transportador. El diámetro de la hebra se ve afectado por la velocidad de suministro de la mezcla, el diámetro del orificio del cabezal del troquel, la velocidad del tornillo, la temperatura del tambor, la velocidad de los rodillos de presión y la velocidad de transporte. El transporte es apropiado para llevar la hebra extruida a un calibre láser u otro dispositivo de medición para conseguir un diámetro deseado tal como 1,0 mm. Durante este procedimiento de transporte las hebras se enfrían gradualmente, aunque permanecen fundamentalmente flexibles. Las hebras flexibles retienen su integridad en el dispositivo de calibre láser, entre los rodillos de presión de suministro del granulador y durante la entrada al granulador. Las hebras que se enfrían rápidamente, dependiendo de la formulación, pueden perder su integridad y romperse en pedazos durante el paso a través de los rodillos de presión y el granulador en multiparticulados de forma no uniforme y de tamaño irregular.

Las hebras se suministran al granulador mediante los rodillos de presión. El granulador corta las hebras suministradas, por ejemplo usando una cortadora de cuchilla rotatoria, a una longitud predeterminada, por ejemplo 1,0 mm. La velocidad de suministro de las hebras y la velocidad de corte del granulador determinan la longitud de los multiparticulados.

En general, la coordinación/interacción entre el tubo de suministro de polvo, la extrusora, el transportador, el calibre láser y el granulador es un parámetro importante que afecta a la cantidad, la calidad y la reproducibilidad de los productos multiparticulados finales.

Los multiparticulados producidos por este procedimiento de corte donde las hebras extruidas se llevan desde el cabezal del troquel típicamente toman la forma de cilindros.

En otro procedimiento de corte preferido, una cortadora corta la mezcla extruida según emerge a presión y aún reblandecida de los orificios de la placa del troquel. La cortadora es adecuadamente una cortadora rotatoria con una o más cuchillas que barren la superficie del cabezal del troquel para pasar por los orificios. Se prefieren dos cuchillas diametralmente opuestas. Idealmente, los límites de la superficie interna y externa en los orificios de extrusión se recubren con un material no pegajoso, por ejemplo un politetrafluoroetileno (PTFE). A medida que las partículas extruidas cortadas se expanden y se enfrían, tienden a formar superficies redondeadas. Mediante el ajuste apropiado de la presión de extrusión, la velocidad de extrusión y la velocidad de la cuchilla de la cortadora, es posible obtener multiparticulados esféricos o casi esféricos. Como alternativa, este procedimiento puede hacerse funcionar para producir varillas, si se desea. En una realización una corriente de aire se dirige a la superficie del cabezal del troquel, estando el aire a una temperatura reducida para refrigerar el extruido y acelerar la solidificación.

Los multiparticulados esféricos producidos por este procedimiento ofrecen numerosas ventajas posibles:

Mejor reproducibilidad de un lote a otro.

Revestimiento más fácil y menor peso del revestimiento requerido.

Mejor llenado de las cápsulas y rendimiento más alto.

Más estable a temperatura elevada.

Más resistente a forzado.

Procesado aguas abajo reducido.

Reduce o elimina algunos problemas que surgen durante el transporte y granulación de las hebras tal como que las hebras se rompan en pedazos en gránulos de diferente longitud y carga estática.

Los multiparticulados pueden dividirse en dosis unitarias de manera que cada dosis unitaria individual incluye una dosis de oxicodona suficiente para proporcionar analgesia a un mamífero, preferiblemente un paciente humano. Una dosis de oxicodona adecuada es de 5 a 400 mg, especialmente dosificaciones unitarias de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg o 160 mg. En este sentido, una dosis unitaria contiene una cantidad eficaz del agente terapéuticamente

ES 2 337 468 T3

activo para producir alivio y/o analgesia del dolor al paciente. La dosis de oxycodona administrada a un paciente variará debido a numerosos factores, incluyendo el peso del paciente, la gravedad del dolor, el estado metabólico y la naturaleza de cualquier otro agente terapéutico que se esté administrando.

En una realización preferida, los multiparticulados se usan para llenar cápsulas de gelatina duras cada una de las cuales contiene una dosis unitaria. El peso de llenado en la cápsula está preferiblemente en el intervalo 80 a 500 mg, más preferiblemente de 120 a 500 mg. En una variación de la presente invención, las dosis unitarias de multiparticulados pueden incorporarse en otras formulaciones de dosificación farmacéutica sólidas, por ejemplo usando compresión o dándoles forma de comprimidos, o formando el producto extruido en forma de supositorio.

Las cápsulas u otras formas de dosis unitaria de la presente invención preferiblemente se diseñan para administración a intervalos de aproximadamente 12 horas. Para ello, la forma de dosis unitaria tiene adecuadamente una velocidad de disolución de oxycodona *in vitro*, cuando se mide por el Procedimiento de Paletas USP (véase la U.S. Pharmacopoeia XXII 1990) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C de entre el 12,5 y el 42,5% (en peso) de oxycodona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 56% (en peso) de oxycodona liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75% (en peso) de oxycodona liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85% (en peso) de oxycodona liberada después de 6 horas. Adicionalmente, se prefiere que el nivel pico en plasma de oxycodona obtenido *in vivo* ocurra entre 2 y 4,5 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

Se da más información sobre las características deseables para dichas formulaciones de oxycodona en el documento WO 9310765 que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia específica.

Usando nuestro procedimiento especificado a pH 1,2, para fluido gástrico simulado, las velocidades de liberación son adecuadamente de la siguiente manera:

Límites Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 16 | 56 |
| 2 | 37 | 77 |
| 4 | 60 | 100 |
| 10 | 75 | 100 |

Límites Más Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 21 | 51 |
| 2 | 42 | 72 |
| 4 | 65 | 95 |
| 10 | 80 | 100 |

Límites Aún Más Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 24 | 48 |
| 2 | 45 | 69 |
| 4 | 68 | 92 |
| 10 | 83 | 100 |

ES 2 337 468 T3

Usando nuestro procedimiento especificado a pH 6,8, para fluido intestinal simulado, las velocidades de liberación son adecuadamente de la siguiente manera:

Límites Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 11 | 51 |
| 2 | 28 | 68 |
| 4 | 48 | 88 |
| 10 | 61 | 100 |

Límites Más Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 16 | 46 |
| 2 | 33 | 63 |
| 4 | 53 | 83 |
| 10 | 66 | 96 |

Límites Aún Más Preferidos

| Hora | % Límite Inferior Liberado | % Límite Superior Liberado |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 19 | 43 |
| 2 | 36 | 60 |
| 4 | 56 | 80 |
| 10 | 69 | 93 |

Como una alternativa a la administración a intervalos de aproximadamente 12 horas, las cápsulas u otras formas de dosis unitaria de la presente invención se diseñan para la administración a intervalos de aproximadamente 24 horas. Para ello, la forma de dosis unitaria tiene adecuadamente una velocidad de disolución de oxicodona *in vitro*, cuando se mide por el Procedimiento de Paletas USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH entre 1,6 y 7,2 a 37°C del 0% a aproximadamente el 40% a la hora, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 70% a las 4 horas, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% a las 8 horas, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 95% a las 12 horas, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente el 50% a las 24 horas. Adicionalmente, se prefiere que el nivel pico en plasma de oxicodona obtenido *in vivo* se alcance aproximadamente a las 2 horas a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario de la forma farmacéutica.

Se da más información sobre las características deseables para dichas formulaciones de oxicodona en el documento WO 02087512 que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia específica.

En una variación, la presente invención proporciona dosis unitarias que contienen oxicodona y un antagonista de oxicodona eficaz para prevenir el forzado. En este sentido, se hace referencia al documento WO 0313433 que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia específica. En particular, la dosis unitaria puede contener oxicodona y naltrexona. Pueden usarse otros antagonistas opiáceos que se conocen en la técnica, por ejemplo naloxona.

La presente invención proporciona multiparticulados extruidos de oxycodona, y multiparticulados extruidos de un antagonista de oxycodona tal como naltrexona. Los multiparticulados de naltrexona no liberan naltrexona durante una administración convencional y, por ejemplo, tienen un revestimiento de no liberación. Ambas poblaciones son preferiblemente visualmente y físicamente idénticas.

Un aspecto importante de la presente invención es una cápsula con una dosis unitaria llena con menos de 500 mg, que comprende hasta aproximadamente 350 mg de multiparticulados de oxycodona, y hasta aproximadamente 200 mg de los multiparticulados del antagonista de oxycodona a prueba de forzado. Por ejemplo, puede haber de 120 a 300 mg de multiparticulados de oxycodona, y de 125 a 175 mg de multiparticulados de antagonista de oxycodona a prueba de forzado.

Resumen de los dibujos

En la siguiente sección experimental se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una representación esquemática de una de las filas de tornillos de la extrusora de doble tornillo Leistritz 18 usada en los Ejemplos.

La Figura 2 muestra el efecto de una proporción alcohol estearílico : ácido esteárico sobre la velocidad de liberación de multiparticulados de extrusión de oxycodona.

La Figura 3 muestra el efecto de Eudragit RL PO sobre la velocidad de liberación de clorhidrato de oxycodona a partir de multiparticulados extruidos que contienen un 8,3% p/p de oxycodona.

La Figura 4 muestra el efecto de Eudragit RL PO sobre la velocidad de liberación de clorhidrato de oxycodona a partir de multiparticulados extruidos que contienen un 25% p/p de oxycodona.

La Figura 5 muestra el efecto de HPMC de alta viscosidad sobre la velocidad de liberación de clorhidrato de oxycodona a partir de multiparticulados extruidos que contienen un 8,3% p/p de oxycodona.

La Figura 6 muestra el efecto de HPMC de alta viscosidad sobre la velocidad de liberación de clorhidrato de oxycodona a partir de multiparticulados extruidos que contienen un 25% p/p de oxycodona.

La Figura 7 proporciona algunos datos de disolución *in vitro* para tres lotes de multiparticulados de la presente invención y para el producto comercial Comprimidos OxyContin®.

Las Figuras 8 a 14 proporcionan datos *in vivo* para los tres lotes de la Figura 7 y para el producto comercial Comprimidos OxyContin®.

Las Figuras 15 a 17 dan algunas curvas más de disolución *in vitro*.

Ejemplos de la invención

Condiciones Normalizadas

Para el siguiente trabajo experimental, se establecieron condiciones normalizadas para la extrusión de mezclas de clorhidrato de oxycodona. La extrusora era una Leistritz 18 a 140 rpm, con una velocidad de suministro de 2,6 kg/h que producía gránulos de 1 mm de diámetro y 1 mm de longitud.

El diseño del tornillo se muestra en Figura 1 usando los componentes indicados por los códigos de fabricación del distribuidor Leistritz USA. El objetivo es optimizar la mezcla añadiendo elementos de mezcla extra "GGC2" o "ZS" para evitar los problemas de mezcla, y aumentar el tiempo de residencia incluyendo elementos "FD" para evitar problemas de humedecimiento.

La extrusora comprende diez zonas, extendiéndose la zona 1 de 0 a 5D en la Figura 1; extendiéndose la zona 2 de 5D a 10D en la Figura 1, y así sucesivamente hasta la zona 8 que se extiende de 35D a 40D, y después las zonas 9 y 10 están en el cabezal de la extrusora.

ES 2 337 468 T3

Las temperaturas típicas de las zonas del lote eran las siguientes (°C):

| Ejemplo | 1 | 2 | 3-6 | 7-8 | 9 | 10 | Presión fundido (bar) | Par de torsión (%) |
|---------|----|----|---------|---------|-----|-----|-----------------------|--------------------|
| 5 | 14 | 40 | 90 | 75 | 85 | 90 | 63-68 | 53-59 |
| 10 | 14 | 40 | 90 | 75 | 85 | 90 | 61-62 | 49 |
| | 14 | 40 | 125 | 120 | 125 | 125 | 99-107 | 78-84 |
| 15 | 14 | 40 | 120 | 105-106 | 115 | 120 | 73-77 | 74-79 |
| | 14 | 40 | 101-103 | 100 | 106 | 106 | 99-115 | 89-97 |

Para los Ejemplos 9 a 11, las temperaturas subieron significativamente. La velocidad de suministro y la velocidad del tornillo generalmente se mantuvieron constantes aunque la velocidad del transportador, la velocidad de los rodillos de presión y la velocidad del granulador cambiaban de acuerdo con las propiedades del extruido cuando salía de la placa del troquel (esto era altamente dependiente de la manera en la que el extruido se expandía y, por tanto, era difícil de correlacionar con los lotes previos).

Se planificaron dos cargas de fármaco (del 8,3 y 25% en peso) de formulaciones de sustancia multiparticulada extruida de oxicodona (véanse las tablas) para cubrir dosis de 10 mg y 40 mg.

Para la carga del 8,3% de oxicodona, se prepararon los siguientes lotes de ensayo, donde los pesos están en mg por dosis unitaria. Los Ejemplos 2 y 6 están fuera del alcance de la invención.

| | Ejemplo | | | |
|------------------------------------------|--------------------|-----|-----|-----|
| | 1 (Comparativo) | 2 | 3 | 4 |
| Oxicodona HCl | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Eudragit RS PO | 77 | 72 | 62 | 74 |
| Alcohol estearílico | 24,75 | 24 | 24 | 24 |
| Ácido esteárico | 8,25 | 4 | 4 | 4 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH101) | | 10 | | |
| Eudragit RL PO | | | 20 | 8 |
| Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC K100M) | | | | |
| Total | 120 | 120 | 120 | 120 |

ES 2 337 468 T3

| | Ejemplo | | | |
|------------------------------------------|---------|-----|-----|-----|
| | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Oxicodona HCl | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Eudragit RS PO | 77 | 69 | 74 | 70 |
| Alcohol estearílico | 24 | 24 | 16 | 16 |
| Ácido esteárico | 4 | 4 | 12 | 12 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH101) | | 13 | | |
| Eudragit RL PO | 5 | | | |
| Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC K100M) | | | 8 | 12 |
| Total | 120 | 120 | 120 | 120 |

| | Ejemplo | | |
|-----------------------|---------|-----|-----|
| | 9 | 10 | 11 |
| Oxicodona HCl | 10 | 10 | 10 |
| Eudragit RS PO | 68 | 66 | 74 |
| Alcohol estearílico | 8 | 14 | 14 |
| Eudragit RL PO | 28 | 25 | 17 |
| Behenato de glicerilo | 6 | 5 | 5 |
| Total | 120 | 120 | 120 |

Para la carga del 25% de oxicodona, se prepararon los siguientes lotes de ensayo, donde los pesos son mg por dosis unitaria. El Ejemplo 17 está fuera del alcance de la invención.

| | Ejemplo | | | |
|---------------------|----------------|----------------|-----|-----|
| | 12 Comparativo | 13 Comparativo | 14 | 15 |
| Oxicodona HCl | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Eudragit RS PO | 90 | 90 | 85 | 87 |
| Alcohol estearílico | 10 | 20 | 20 | 20 |
| Ácido esteárico | 20 | 10 | 10 | 10 |
| Eudragit RL PO | | | 5 | 3 |
| Total | 160 | 160 | 160 | 160 |

ES 2 337 468 T3

| | Ejemplo | | |
|------------------------------------------|---------|-----|-----|
| | 17 | 18 | 19 |
| Oxicodona HCl | 40 | 40 | 40 |
| Eudragit RS PO | 78 | 82 | 78 |
| Alcohol estearílico | 20 | 8 | 8 |
| Ácido esteárico | 10 | 22 | 22 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH101) | 12 | | |
| Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC K100M) | | 8 | 12 |
| Total | 160 | 160 | 160 |

Estudios sobre la velocidad de liberación

Los multiparticulados extruidos de oxicodona de los Ejemplos 1 a 19 se ensayaron para disolución usando un aparato de disolución con cesta Ph. Eur. a 37°C, 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado USP a pH 1,2 sin enzima. Se usaron procedimientos de HPLC convencionales para el ensayo.

Además, los multiparticulados extruidos de oxicodona del Ejemplo 9 se ensayaron para disolución usando un aparato de disolución con cesta Ph. Eur. a 37°C, 100 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado a pH 6,8 sin enzima. De nuevo, se usaron procedimientos de HPLC convencionales para el ensayo.

Se midieron las velocidades de liberación *in vitro*, y dieron los resultados representados en las figuras adjuntas 2 a 7 y 15 a 17.

Eudragit RL PO

Con la carga del 8,3% de clorhidrato de oxicodona, la presencia en los multiparticulados extruidos de 5, 8 o 20 mg de Eudragit RL PO/120 mg potenció significativamente la velocidad de liberación (véase la Figura 3). Análogamente, con los multiparticulados cargados con un 25% de oxicodona, 3 y 5 mg de Eudragit RL PO/160 mg mostró un efecto comparable sobre la velocidad de liberación (véase la Figura 4).

Celulosa microcristalina

10 y 13 mg/120 mg de multiparticulados extruidos de oxicodona y 8 y 12 mg/160 mg de multiparticulados extruidos de oxicodona se usaron en las formulaciones cargadas con 8,3% y 25% de clorhidrato de oxicodona, respectivamente.

Hidroxipropil metilcelulosa

Se empleó HPMC de alta viscosidad (HPMC K100M) a niveles de 8 y 12 mg/120 mg y 8 y 12 mg/160 mg para multiparticulados extruidos con una carga de fármaco del 8,3% y 25% respectivamente. La estudio de liberación de la disolución indica que se consiguió una liberación total más pronunciada del clorhidrato de oxicodona en los últimos puntos temporales (véanse las Figuras 5 y 6).

Behenato de glicerilo

Los datos de disolución para las formulaciones de los Ejemplos 9 a 11 se dan en las Figuras 15 a 17, y demuestran que la inclusión de behenato de glicerilo puede dar la alta liberación inicial deseada combinado con una alta liberación total. En la Figura 15, SGF indica los resultados para fluido gástrico simulado, y SIF indica los resultados para fluido intestinal simulado. Puede observarse que la liberación de oxicodona es sustancialmente independiente del pH.

Los productos actualmente preferidos son los Ejemplos 9, 10 y 11, siendo los Ejemplos 10 y 11 los más preferidos.

Estudio de biodisponibilidad

Las formulaciones de los Ejemplos 2, 5 y 8 se investigaron junto con los Comprimidos OxyContin® en un estudio de biodisponibilidad en Fase I, donde se identificaron respectivamente como B, A y C. El estudio fue un estudio cruzado de bloque incompleto aleatorizado de cuatro periodos, que implicó 24 sujetos sanos, hombres y mujeres. Una dosis única de 2 x cápsulas de 10 mg (20 mg en total) del Ejemplo 2, Ejemplo 5, Ejemplo 8 o un Comprimido de

ES 2 337 468 T3

OxyContin® de 20 mg se administraron a los sujetos. Cada formulación de ensayo se administró después durante una noche de ayuno o después de la ingestión de un desayuno rico en grasa.

Los perfiles medios *in vivo* en plasma a partir de este estudio se ilustran en las Figuras 8 a 14, y los parámetros medios se resumen en la siguiente tabla. Los datos de disolución *in vitro* para estas formulaciones y para los Comprimidos OxyContin® se muestran en la Figura 7.

| | Ejemplo 5 en ayunas (n = 13) | Ejemplo 5 alimentado (n = 13) | Ejemplo 2 en ayunas (n = 11) | Ejemplo 2 alimentado (n = 14) |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| AUC _t (ng.h/ml)* | 223,2 | 272,4 | 212,2 | 255,5 |
| DT | (47,07) | (76,93) | (48,49) | (44,91) |
| AUC _{INF} (ng.h/ml)* | 231,9 | 277,7 | 220,3 | 261,3 |
| DT | (46,16) | (77,27) | (51,54) | (45,83) |
| C _{máx} (ng/ml)* | 21,6 | 26,9 | 15,4 | 21,5 |
| DT | (5,07) | (6,78) | (2,81) | (4,12) |
| t _{máx} (h)** | 3,0 | 5 | 3 | 5 |
| Intervalo | (2-6) | (2,5-5) | (2-5) | (3-6) |
| * media aritmética | | | | |
| ** mediana | | | | |

| | Ejemplo 8 en ayunas (n = 14) | Ejemplo 8 alimentado (n = 12) | Comprimidos OxyContin® (n = 13) |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| AUC _t (ng.h/ml)* | 232,9 | 298,19 | 210,6 |
| DT | (45,32) | (51,63) | (33,07) |
| AUC _{INF} (ng.h/ml)* | 239,6 | 302,3 | 212,6 |
| DT | (44,90) | (53,63) | (32,76) |
| C _{máx} (ng/ml)* | 12,4 | 20,0 | 19,1 |
| DT | (3,52) | (3,73) | (4,34) |
| t _{máx} (h)** | 3,5 | 5 | 2,5 |
| Intervalo | (2-6) | (5-8) | (1,5-5) |
| * media aritmética | | | |
| ** mediana | | | |

Con la excepción del Ejemplo 8, las formulaciones de oxicodona proporcionaban una biodisponibilidad equivalente de oxicodona en términos de AUC_t y AUC_{INF}, respecto a los Comprimidos OxyContin® y unas respecto a otras. La Figura 8 muestra que las tres formulaciones tienen concentraciones de oxicodona en plasma medias similares a las 12 horas, lo que sugiere que las tres formulaciones muestran potencial para desarrollarse como un producto para suministrar cada 12 horas. La Figura 9 muestra que el Ejemplo 5 en ayuno fue más similar a los Comprimidos OxyContin® en términos de AUC_t, AUC_{INF} y C_{máx}.

ES 2 337 468 T3

Ejemplo 20

Un producto de combinación resistente al forzado

5 La co-encapsulación de multiparticulados extruidos de oxicodona y multiparticulados extruidos de naltrexona o naloxona puede usarse para un producto de combinación resistente al forzado.

10 Los multiparticulados de oxicodona y los multiparticulados de naltrexona como se describen en el documento WO 03013433 pueden usarse para llenar cápsulas usando un procedimiento de llenado de una sola etapa o de doble etapa. La cantidad de multiparticulados de naltrexona que puede llenarse es de 150 mg, conteniendo 8 mg de naltrexona. Los pesos de llenado recomendados de multiparticulados de oxicodona para conseguir dosis de oxicodona que varían de 10 mg a 40 mg son de la siguiente manera (véase también la siguiente tabla):

- 15 1. 120 mg y 240 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 8,3% (p/p) para dosis de oxicodona de 10 mg y 20 mg, respectivamente.
- 20 2a. 120 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 33,3% (p/p) para una dosis de oxicodona de 40 mg o
- 2b. 160 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 25% (p/p) para una dosis de oxicodona de 40 mg.

Además, pueden considerarse dosis de oxicodona de 5 mg y 80 mg, con pesos de llenado de cápsula respectivos de la siguiente manera:

- 25 1. 60 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 8,3% (p/p) para una dosis de oxicodona de 5 mg.
- 30 2a. 240 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 33,3% (p/p) para una dosis de oxicodona de 80 mg o
- 2b. 320 mg de multiparticulados cargados con el fármaco al 25% (p/p) para una dosis de oxicodona de 80 mg.

35 Para la carga de fármaco del 33,3% (p/p), se prepararon las siguientes formulaciones de ensayo indicadas como 20.A y 20.B, donde los pesos son mg por dosis unitaria:

| | 20.A | 20.B |
|-----------------------|------|------|
| Oxicodona HCl | 40,0 | 40,0 |
| Eudragit RS PO | 67,0 | 67,0 |
| Alcohol Estearílico | 13,0 | 8,0 |
| Behenato de glicerilo | | 5,0 |
| Total | 120 | 120 |

50 Estas dos formulaciones se fabricaron inicialmente para probar el principio para un producto de mayor potencia, y sin Eudragit RL PO. Los perfiles de disolución de estas formulaciones eran más lentos de lo requerido y pueden modificarse fácilmente mediante el uso de un modificador de la permeabilidad al agua de acuerdo con la invención.

55 El llenado de cápsulas a las proporciones requeridas de multiparticulados de oxicodona y naltrexona puede conseguirse usando un procedimiento de una sola etapa o preferiblemente un procedimiento de llenado de doble etapa. En el procedimiento de llenado de una sola etapa, pueden premezclarse las proporciones respectivas de multiparticulados y llenarse en cápsulas por un procedimiento manual o preferiblemente automatizado. Mediante el procedimiento de llenado de doble etapa preferido, un tipo de multiparticulados puede llenarse en una primera etapa, por procedimientos manuales o preferiblemente automatizados. El segundo tipo de multiparticulados puede llenarse después en la segunda etapa de llenado, de nuevo por procedimientos manuales o preferiblemente automatizados.

65

ES 2 337 468 T3

Los pesos de llenado teóricos para un intervalo de potencias de cápsula basado en la carga de fármaco se dan en las siguientes tablas.

| oxicodona mg por cápsula | carga de oxicodona 8,3% p/p | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | multiparticulados de oxicodona (mg) | multiparticulados de oxicodona y naltrexona (mg) |
| 10 | 120 | 270 (cápsula de Tamaño 1) |
| 20 | 240 | 390 (cápsula de Tamaño 0) |
| 40 | 480 | 630 (no pudo llenarse) |
| 5+ | 60* | 210 (cápsula de Tamaño 1) |
| 80+ | 960 | 1110 (no pudo llenarse) |
| * Peso por debajo del peso de llenado de cápsula mínimo posible considerado. + Incluido como una ilustración de las posibilidades, si se requieren potencias menores o mayores en el intervalo. Ø 120 mg de multiparticulados de naltrexona + 20% revestimiento. | | |

| oxicodona mg por cápsula | carga de oxicodona 25% p/p | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | multiparticulados de oxicodona (mg) | multiparticulados de oxicodona y naltrexona (mg) |
| 10 | 40* | Insuficiente para el llenado |
| 20 | 80 | 230 (cápsula de Tamaño 1) |
| 40 | 160 | 310 (cápsula de Tamaño 0) |
| 5+ | 20* | Insuficiente para el llenado |
| 80+ | 320 | 470 (cápsula de Tamaño 0E) |
| * Peso por debajo del peso de llenado de cápsula mínimo posible considerado. + Incluido como una ilustración de las posibilidades, si se requieren potencias menores o mayores en el intervalo. Ø 120 mg de multiparticulados de naltrexona + 20% revestimiento. | | |

Ejemplo 21

Procedimiento de Corte Alternativo

Para este Ejemplo, se empleó un procedimiento de corte alternativo. El extruido sale de los doce orificios del cabezal del troquel mostrado en Figura 8 de una extrusora Leistritz 18. Se usa una cortadora rotatoria con dos cuchillas para cortar la mezcla extruida según sale a presión y aún fundida de los orificios de la placa del troquel. Las cuchillas barren la superficie del cabezal del troquel para pasar los orificios. A medida que se expanden y enfrían, las partículas extruidas cortadas tienden a formar superficies redondeadas.

ES 2 337 468 T3

Se empleó la siguiente formulación, que está fuera del alcance de la invención.

| Material | % p/p |
|-----------------------|-------|
| Lactosa anhidra | 10,0 |
| Eudragit RS PO | 91,0 |
| Citrato de trietilo | 10,0 |
| PEG 6000 | 6,0 |
| Estearato de Magnesio | 4,5 |
| Total | 121,5 |

Mediante el ajuste apropiado de los parámetros de extrusión, incluyendo temperaturas y velocidades de refrigeración, pueden obtenerse multiparticulados esféricos o sustancialmente esféricos.

REIVINDICACIONES

1. Multiparticulados extruidos, en estado fundido, de liberación controlada, que contienen (a) oxicodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua, donde dicho modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua o hidroxipropil metil celulosa.

2. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 1, en los que la oxicodona está presente como una sal farmacéuticamente aceptable.

3. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 2, en los que la oxicodona está presente como clorhidrato de oxicodona.

4. Multiparticulados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que el plastificante se elige entre alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, sorbitol, sacarosa, polietilenglicol de alto peso molecular, sebacato de dibutilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, propilenglicol y polietilenglicol de bajo peso molecular.

5. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 4, en los que el plastificante es alcohol estearílico.

6. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 4, en los que el plastificante es un polietilenglicol de alto peso molecular.

7. Multiparticulados de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que el lubricante se elige entre behenato de glicerilo, talco y dióxido de silicio.

8. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 7, en los que el lubricante es behenato de glicerilo.

9. Multiparticulados de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que el lubricante es ácido esteárico o una sal estearato.

10. Multiparticulados de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que el modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua.

11. Multiparticulados de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el modificador de la permeabilidad al agua es Eudragit RL PO.

12. Multiparticulados de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que las cantidades en porcentaje de los ingredientes (a) a (e) son como se dan en la siguiente tabla, basándose en el peso total de los cinco ingredientes:

| | |
|-----------------------------------------------|---------|
| oxicodona como clorhidrato | 3 a 50 |
| copolímero de metacrilato de amonio insoluble | 25 a 85 |
| plastificante | 1 a 30 |
| lubricante | 1 a 25 |
| modificador de la permeabilidad al agua | 1 a 40 |

13. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 12, en los que las cantidades en porcentaje de los ingredientes (a) a (e) son como se dan en la siguiente tabla, basándose en el peso total de los cinco ingredientes:

| | |
|-----------------------------------------------|---------|
| oxicodona como clorhidrato | 5 a 40 |
| copolímero de metacrilato de amonio insoluble | 35 a 75 |
| plastificante | 3 a 25 |
| lubricante | 2 a 25 |
| modificador de la permeabilidad al agua | 1 a 30 |

ES 2 337 468 T3

14. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 12, en los que las cantidades en porcentaje de los ingredientes (a) a (e) son como se dan en la siguiente tabla, basándose en el peso total de los cinco ingredientes:

| | | |
|----|-----------------------------------------------|----------|
| 5 | oxicodona como clorhidrato | 7,5 a 35 |
| | copolímero de metacrilato de amonio insoluble | 50 a 65 |
| | plastificante | 5 a 15 |
| 10 | lubricante | 2 a 25 |
| | modificador de la permeabilidad al agua | 1 a 20 |

15 15. Multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen oxicodona, Eudragit RS PO, alcohol estearílico, behenato de glicerilo, y Eudragit RL PO.

16. Una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que comprende multiparticulados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la dosis unitaria proporciona una dosis de oxicodona suficiente para proporcionar analgesia a un paciente humano.

25 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 que es bioequivalente a los Comprimidos OxyContin®.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en la que la dosis suficiente de oxicodona es de 5 a 400 mg.

30 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la dosis unitaria de oxicodona es 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg o 160 mg.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20 en forma de una cápsula llena con dichos multiparticulados.

35 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la que los multiparticulados se usan para llenar cápsulas de gelatina duras cada una de las cuales contiene una dosis unitaria.

40 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el peso del relleno de la cápsula está en el intervalo de 120 a 500 mg.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, destinada a administración a intervalos de 12 horas.

45 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 y 19 a 23, que está destinada a administración a intervalos de 24 horas.

50 26. Un procedimiento para preparar multiparticulados de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende preparar una mezcla que contiene (a) oxicodona, (b) copolímero de metacrilato de amonio insoluble en agua, (c) plastificante, (d) lubricante y (e) modificador de la permeabilidad al agua, donde dicho modificador de la permeabilidad al agua es un copolímero de metacrilato de amonio permeable al agua o hidroxipropil metil celulosa; y extruir la mezcla.

27. Una composición farmacéutica que comprende multiparticulados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y multiparticulados de antagonista de oxicodona.

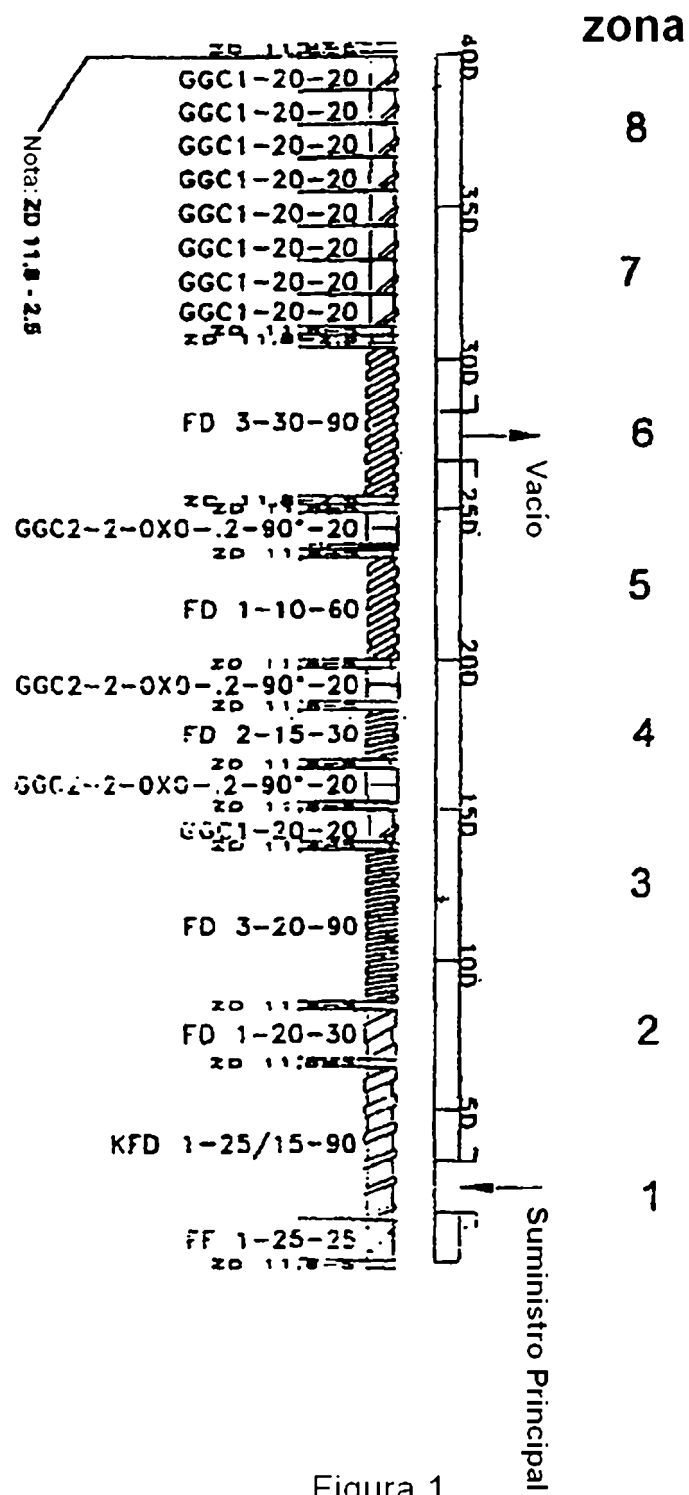


Figura 1

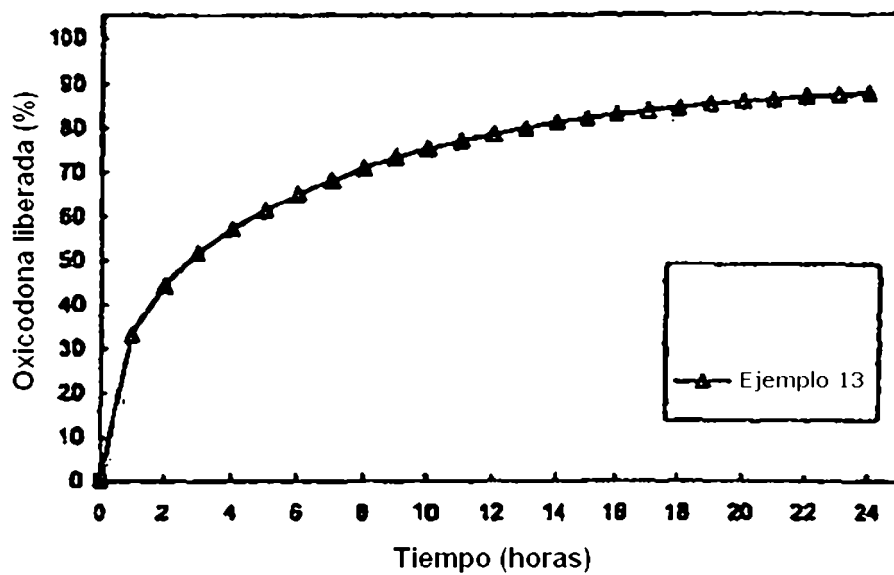
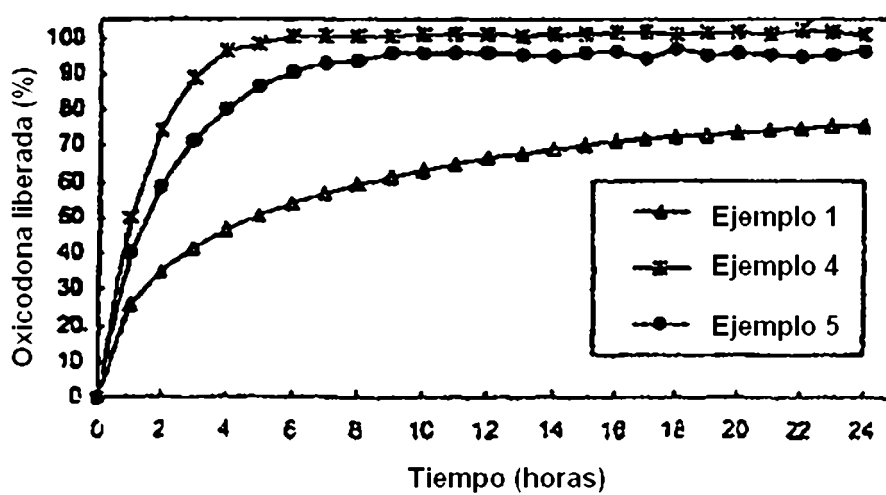


Figura 2



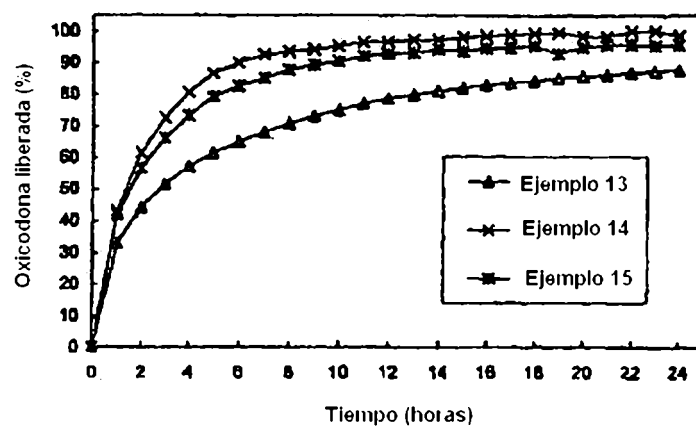


Figura 4

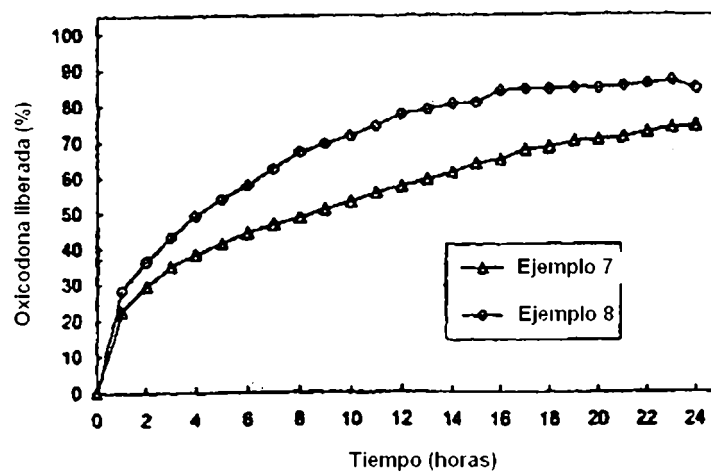


Figura 5

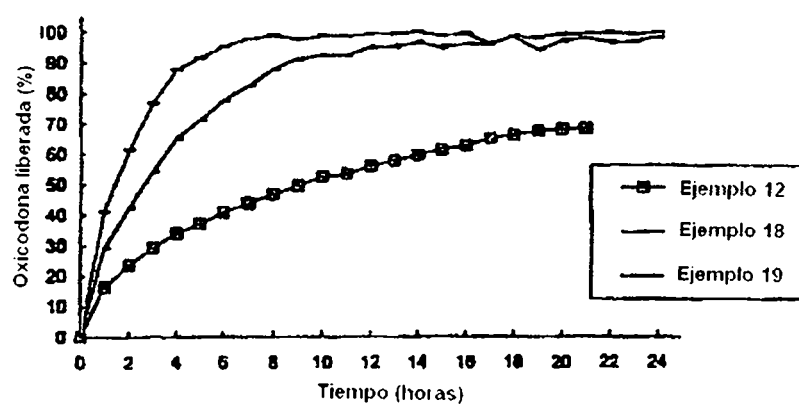


Figura 6

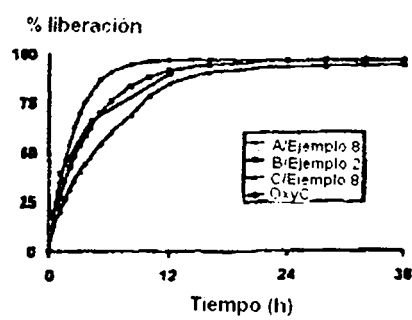


Figura 7

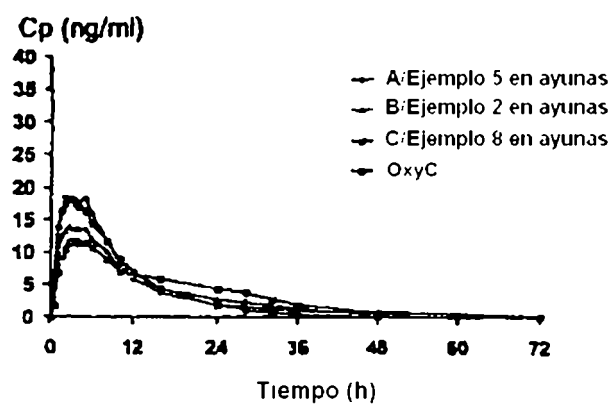


Figura 8

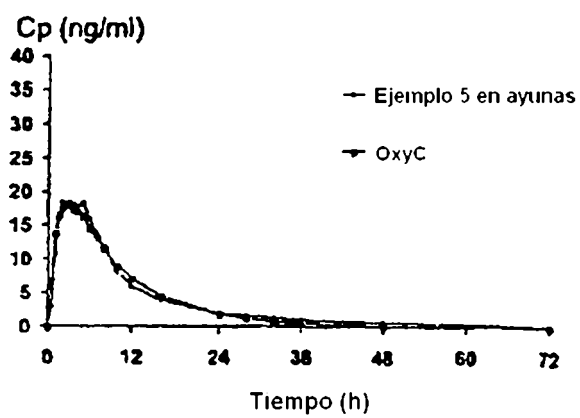


Figura 9

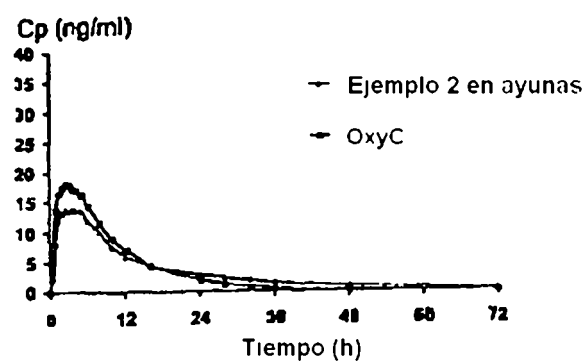


Figura 10

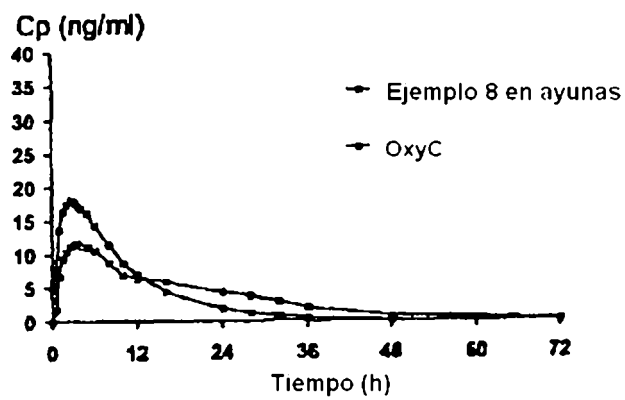


Figura 11

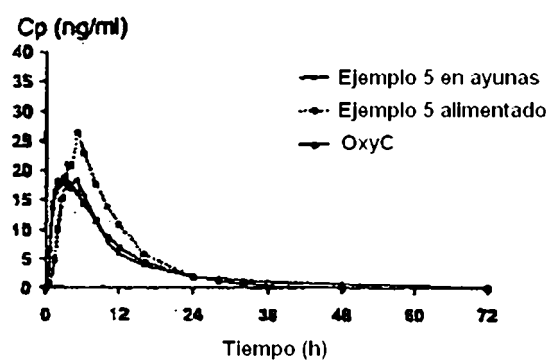


Figura 12

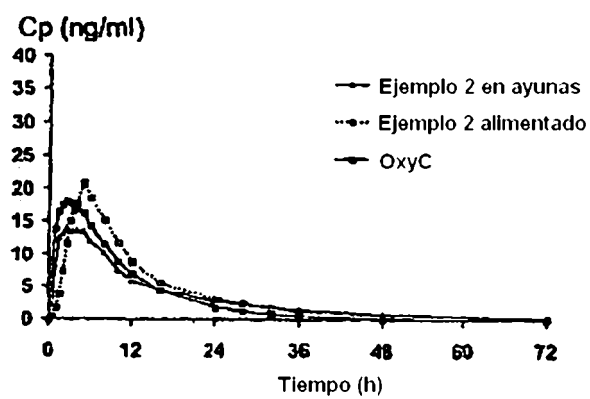


Figura 13

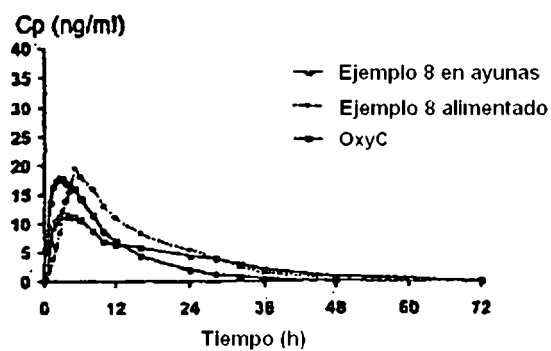


Figura 14

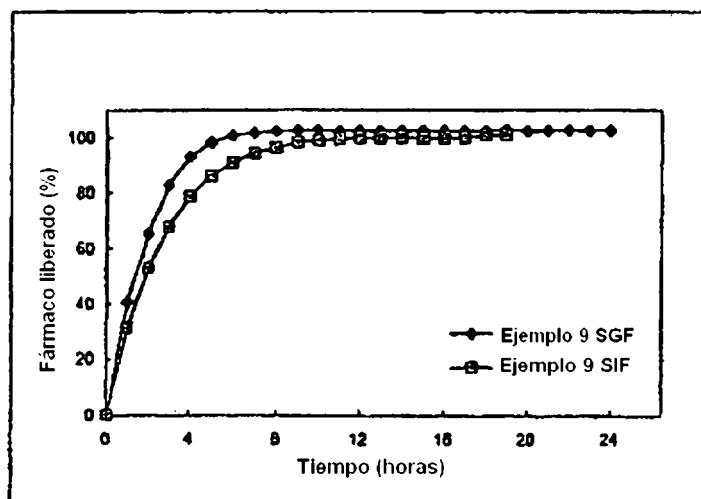


Figura 15

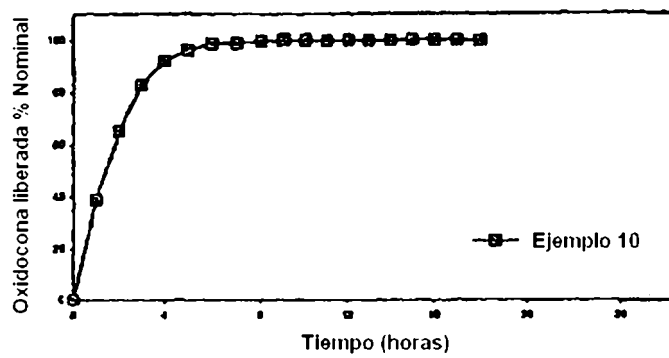


Figura 16

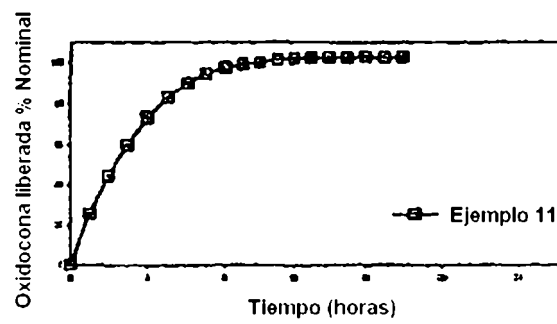


Figura 17