



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 102**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04723522 .1**

96 Fecha de presentación : **26.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1610767**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Sistema para la liberación controlada de morfina.**

30 Prioridad: **26.03.2003 DK 2003 00463**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2011

73 Titular/es: **EGALET A/S**
Lejrvej 39-41, Kirke Vaerlose
3500 Værløse, DK
EGALET Ltd.

72 Inventor/es: **Fischer, Gina;**
Bar-Shalom, Daniel;
Slot, Lillian y
Andersen, Christine

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 360 102 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

Sistema para la liberación controlada de morfina

Campo de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica para la liberación controlada de un opioide, como por ejemplo morfina, en un medio acuoso. La composición farmacéutica es una composición matricial recubierta en la cual la composición matricial comprende a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un opioide como por ejemplo morfina y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El recubrimiento permanece intacto durante la fase de liberación y después de eso puede desmenuzarse y/o erosionarse. Además, el recubrimiento cubre la composición matricial de modo que solo un área superficial específica de la composición matricial está sujeta a erosión en un medio acuoso, es decir, el área superficial de la cual se libera el principio activo se mantiene considerablemente constante durante el lapso de tiempo.

10 [0002] El polímero mencionado en a) antes, puede ser adecuadamente un polímero considerablemente soluble en agua o cristalino o una mezcla de polímeros considerablemente solubles en agua y/o cristalinos.

15 [0003] El diseño de la composición farmacéutica se basa en el descubrimiento de que es posible controlar la liberación desde dicha composición asegurando que la liberación tenga lugar predominantemente por erosión. Para asegurar una liberación basada en la erosión se debe obtener un equilibrio entre la velocidad de difusión de agua dentro de la composición matricial y la velocidad de disolución de la composición matricial.

20 [0004] En consecuencia, la invención se refiere a una composición farmacéutica para uso oral que contiene un opioide, que proporciona una liberación de orden cero basada en controlar el equilibrio entre la velocidad de erosión de la matriz y la velocidad de difusión dentro de la matriz.

25 [0005] La invención también proporciona varias combinaciones de composiciones opioides de liberación inmediata y composiciones opioides de liberación controlada.

Divulgación de la invención

30 [0006] La presente invención se refiere a una composición de liberación controlada que contiene un opioide como principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo. Los opioides se usan generalmente en tratamiento analgésico y existe la necesidad de desarrollar composiciones para uso oral, que tengan una menor frecuencia de administración. Por lo tanto, se preferirían administraciones una o dos veces al día. Una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención apunta a una liberación de orden cero del opioide en un patrón predeterminado para reducir y/o retrasar la concentración plasmática máxima sin afectar la magnitud de la biodisponibilidad del fármaco. La frecuencia de efectos secundarios indeseados se puede reducir, y debido al retraso en el tiempo que puede llevar obtener la concentración plasmática máxima y la prolongación del tiempo en la concentración plasmática terapéuticamente activa, la frecuencia de la administración se puede reducir a una dosis que se tome solo una o dos veces al día. Esto también sirve mejorar la obediencia del paciente. Otra ventaja de la composición de liberación controlada es que se evitan concentraciones locales elevadas del opioide en el tubo digestivo debido al mecanismo de liberación basado en la erosión.

35 [0007] Los pacientes que sufren de dolores crónicos muy a menudo requieren una dosis diaria alta de un analgésico. Si dicha dosis alta de un opioide debe ser administrada solo una o dos veces al día, la liberación desde la composición debe ser segura. La composición debe ser también estable en el almacenamiento con respecto a su estabilidad química y física.

40 [0008] La morfina es probablemente uno de los analgésicos más comúnmente utilizados en el control del dolor intenso. Debido a la corta semivida de la morfina de aproximadamente 2 horas, el analgésico se debe administrar frecuentemente, por ejemplo cada 3 a 4 horas, para mantener al paciente sin dolor. Este régimen puede requerir una dosis a las 2 a.m. para evitar la reaparición del dolor en la madrugada.

45 [0009] Para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas con una administración menos frecuente, los analgésicos de liberación controlada eficaces están en continuo desarrollo. Un analgésico de liberación controlada ideal debería exhibir las propiedades siguientes: prevenir el dolor "intercurrente", eliminar las principales fluctuaciones de la concentración plasmática, prolongar los niveles eficaces del fármaco, producir una analgesia efectiva sin efectos secundarios indeseados como la sedación.

50 [0010] En otras palabras, además de una administración menos frecuente, el verdadero desafío en la administración de liberación controlada se puede expresar mediante el objetivo de disminuir la incidencia de efectos adversos y al mismo

tiempo aumentar el efecto del tratamiento. Esto solo se puede obtener mediante la interacción entre las propiedades farmacológicas específicas del principio activo y la composición.

5 **[0011]** Muchos productos de liberación controlada del mercado carecen de una verdadera liberación controlada. De hecho, Dolcontin[®], que cubre la mayor parte del mercado de la morfina de liberación sostenida, tiene un perfil plasmático bastante similar al de una formulación de liberación inmediata de la dosis, solo con una ligera disminución de la absorción rápida inicial. Durante la administración repetida, la concentración plasmática con este producto presentará necesariamente los máximos y mínimos indeseados como también se muestra en la figura 18 que compara la formulación comercial MS Contin de dos veces al día con la formulación de múltiples gránulos Kadian, en la que ambas demuestran una fluctuación durante el día donde la concentración mínima es menos de la mitad de la concentración máxima para cada una de las dos formulaciones. Dicho grado de fluctuación en la concentración durante el intervalo de dosificación puede ser evitado con la composición opioide de acuerdo con la presente invención.

15 **[0012]** Liberación controlada no es solo el efecto de prolongar la liberación del principio activo desde la composición aumentando la dosis y disminuyendo la absorción rápida inicial. El efecto optimizado solo se obtiene cuando se logra el equilibrio adecuado entre la concentración máxima, el tiempo durante el cual la concentración plasmática está por encima del nivel terapéutico mínimo y la dosis administrada.

20 **[0013]** Altas concentraciones o un aumento rápido en la concentración de morfina son factores importantes que dan lugar a efectos secundarios entre ellos el riesgo de volverse adicto a la morfina. El temor a la adicción es a menudo el principal obstáculo para la iniciación del tratamiento para el dolor con morfina, por lo demás eficaz, tanto desde el punto de vista del personal clínico como de los mismos pacientes.

25 **[0014]** También se deben evitar concentraciones altas durante períodos más largos porque inducen resistencia en el nivel del receptor. Mediante "altas" se quiere dar a entender cualquier concentración plasmática por encima del nivel de alivio del dolor. Otros efectos secundarios importantes de la morfina son el efecto de depresión respiratoria y sedación; ambos están muy correlacionados con la concentración plasmática. Además, el control de la memoria y motor, aspectos importantes en relación con el tratamiento a largo plazo, también pueden ya estar presentes dentro del nivel terapéutico y en consecuencia, se debe evitar cualquier concentración innecesariamente alta de morfina.

30 **[0015]** De acuerdo con la presente invención es posible obtener una composición, que sea eficaz para tratar el dolor y que simultáneamente tenga una o más de las ventajas siguientes: una concentración sérica máxima del opioide relativamente baja y efecto de alivio del dolor, concentraciones séricas promedio relativamente disminuidas pero aún con un efecto de alivio del dolor, concentraciones mínimas de opioide pero aún con un efecto de alivio del dolor. Cada uno de esos factores se puede asociar con un riesgo menor de efectos secundarios. Esta conclusión debe ser respaldada por informes menos frecuentes de efectos secundarios por parte de los pacientes que reciben dicha composición en un estudio clínico que compara composiciones de liberación controlada que tienen un perfil de disolución que no es de orden cero. Los eventos adversos que se van a informar en dicho estudio incluyen sedación, náuseas, mareos, vértigo, estreñimiento crónico, retención de orina, prurito, transpiración y boca seca. Generalmente se reconoce que la mayoría de la gran diversidad de efectos adversos de la morfina están correlacionados con la dosis.

45 **[0016]** En consecuencia, una limitación de la concentración máxima así como la duración de una concentración suficiente son muy beneficiosos para todos los pacientes. Por otra parte, en el tratamiento del dolor crónico con morfina, concentraciones demasiado bajas provocarán inmediatamente la necesidad de fármacos de rescate adicionales que producirán un aumento en la dosis global, y al final, una mayor incidencia de efectos secundarios dependientes de la dosis. También en cuanto a esto, se espera que una formulación de acuerdo con la presente invención produzca una disminución en la concentración máxima sin una disminución en el efecto de alivio del dolor. Si la composición de liberación controlada no es óptima, el régimen de tratamiento final para el paciente, que incluye la medicación de rescate puede asemejarse a un tratamiento corriente y solo se obtienen unos pocos beneficios.

50 **[0017]** Con respecto a la seguridad y los efectos secundarios, muchas formulaciones de liberación controlada solo se comparan con formulaciones de liberación inmediata. La formulación de acuerdo con la presente invención se encarga de todos los problemas de la formulación de liberación sostenida mediante la liberación de un flujo estable y exactamente predecible del opioide como respaldan claramente los perfiles de disolución que se muestran en este documento.

60 **[0018]** El término "opioide" como se usa aquí indica un grupo de principios activos que son, hasta cierto grado, semejantes al opio o la morfina en sus propiedades. El término incluye opioides naturales y sintéticos al igual que metabolitos activos como, p ej. morfina-6-glucurónido, morfina-3-glucurónido, y sus mezclas. Sus sales, complejos, solvatos y anhidratos farmacéuticamente aceptables, y las mezclas de estos también están comprendidos por la definición de opioides.

[0019] En esos casos, en los que el principio activo está disperso en la matriz, está presente en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa o amorfa, o sus mezclas.

65 **[0020]** En realizaciones específicas, el principio activo puede estar presente al menos parcialmente en forma sólida en

la dispersión, es decir, algo del principio activo puede estar disuelto en el polímero (como p. ej. óxido de polietileno) siempre que al menos una parte todavía esté presente en forma sólida.

5 **[0021]** En la tecnología farmacéutica (y en el presente contexto), la expresión "dispersión sólida" también abarca las dispersiones semisólidas. Mediante esa expresión se entiende la distribución finamente dispersa de uno o más sólidos, p. ej., un principio activo como morfina, en un excipientes inerte sólido o semisólido. El principio activo puede estar presente en forma molecular dispersa, es decir como una solución sólida, en forma cristalina fina dispersa, en una fase vítrea amorfa o disperso como un polvo fino amorfo. Las mezclas eutécticas, es decir, las estructuras cristalinas de principios activos y excipientes también están comprendidos por la definición de "dispersiones sólidas". Habitualmente, se usa el tamaño medio de partícula para clasificar el sistema disperso. Una dispersión coloidal es cuando la fase dispersa tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 nm y una dispersión gruesa tiene un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 1000 nm y una dispersión molecular tiene un tamaño de partícula por debajo de aproximadamente 1 nm. Son muy probables las combinaciones entre los diversos estados y el carácter más dominante se puede determinar por espectros de difracción por rayos X o por termoanálisis diferencial.

15 **[0022]** En aspectos específicos de la presente invención algunos de los principios activos pueden estar presentes en una dispersión molecular como, por ejemplo, en forma de una solución sólida o semisólida.

20 **[0023]** En un aspecto preferido de la invención, una composición contiene morfina que está al menos parcialmente presente en forma amorfa con un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 0.01 μm tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 0.01 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 0.05 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 0.1 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 0.5 μm y aproximadamente 500 μm , entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 500 μm , típicamente entre aproximadamente 0.5 μm y aproximadamente 300 μm , más típicamente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 200 μm , especialmente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 100 μm .

25 **[0024]** En general, los opioides se absorben fácilmente desde el tubo digestivo después de la administración oral. Muchos opioides, como por ejemplo morfina, están sujetos a un metabolismo de primer paso en el hígado. La semivida de la morfina es de aproximadamente 1.5 a 2 horas, pero la morfina se metaboliza a metabolitos activos, que tienen una semivida mayor. La duración promedio de la acción de una dosis única de 10 mg por ejemplo de morfina oral es de aproximadamente 4 a 5 horas (administrada como una composición en comprimidos simples).

30 **[0025]** La dosis del opioide u opioides contenidos en una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención depende del opioide particular en cuestión. Con respecto a la morfina, una cantidad correspondiente entre aproximadamente a 5 y aproximadamente a 800 mg de sulfato de morfina es adecuada. Alternativamente, la forma farmacéutica (es decir la composición) puede contener una cantidad molar equivalente de otra sal de morfina (es decir, el clorhidrato, etc.).

[0026] Los ejemplos de opioides adecuados para usar en una composición de acuerdo con la presente invención son:

40 Alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, morfina-6-glucurónido, morfina-3-glucurónido, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol y sus sales complejos, solvatos o anhidratos farmacéuticamente aceptables; y mezclas de estos.

50 **[0027]** Las realizaciones preferidas de la invención son composiciones que contienen un opioide seleccionado del grupo que consiste en morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona y dihidromorfina.

55 **[0028]** La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un opioide incluye las sales de metales alcalinos como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, las sales de metales alcalinotérreos como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio, y sales con ácidos orgánicos o inorgánicos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.

60 **[0029]** El término "solvatos" incluye hidratos o solvatos cuando otros solvatos diferentes de agua están involucrados como, por ejemplo, solventes orgánicos como cloroformo y análogos.

[0030] Además, el opioide como la morfina puede estar en cualquiera de sus formas: cristalina, polimorfa o amorfa.

[0031] Los inventores de la presente aplicaron un método nuevo para controlar la liberación de un principio activo desde una composición farmacéutica. El método implica controlar la liberación de al menos un principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de una composición farmacéutica que comprende

- i) una composición matricial que contiene a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- ii) un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en la una superficie de dicha matriz, donde el recubrimiento contiene

- a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición, y al menos uno de
- b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- c) un plastificante, y un relleno,

donde el método comprende ajustar la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que forman la composición matricial de modo que la velocidad de difusión del medio acuoso dentro de la matriz corresponda a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o aproximadamente 100% de la velocidad de disolución de la composición matricial de manera de obtener una liberación de orden cero de al menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 65% p/p al menos aproximadamente 70% p/p, al menos aproximadamente 75% p/p, al menos aproximadamente 80% p/p, al menos aproximadamente 85% p/p, al menos aproximadamente 90% p/p, al menos aproximadamente 95% p/p o al menos aproximadamente 97 o 98% p/p del principio activo desde la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución in vitro según se describe en este documento.

[0032] En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso por erosión de al menos una superficie de la composición, donde la composición comprende

- i) una composición matricial que contiene a) un polímero o una mezcla de polímeros, donde el polímero comprende un polietilenglicol, un óxido de polietileno y/o un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- ii) un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en la una superficie de dicha matriz, donde el recubrimiento contiene

- a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición, y al menos uno de
- b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- c) un plastificante, y
- d) un relleno,

donde la composición matricial tiene forma semejante a un cono de modo que el área superficial expuesta al medio acuoso aumenta al menos durante la erosión inicial de la composición matricial; y la disolución del opioide - cuando se analiza en una prueba de disolución de conformidad con la USP 24, NF 19, (711), Disolución, aparato 2 equipado con una paleta; con o sin la aplicación de dispositivos de inmersión - produce una liberación de orden cero de al menos 80% del opioide contenido en la composición, y aproximadamente 75% p/p del opioide se libera desde la composición en 4 a 10 horas.

[0033] Debido a la forma y al mecanismo de liberación, una composición de acuerdo con la invención tiene propiedades terapéuticas adecuadas en el tratamiento de enfermedades o afecciones, en las que se prescribe un opioide (compárense los ejemplos de este documento en relación con los estudios clínicos)

[0034] Los detalles concernientes al método y las composiciones farmacéuticas se describen en este documento.

[0035] En una realización específica de la invención el polímero mencionado en a) es un polímero considerablemente soluble en agua o un polímero cristalino o una mezcla de polímeros considerablemente solubles en agua y/o cristalinos.

55 Liberación controlada

[0036] Durante las últimas décadas se desarrollaron muchos sistemas diferentes para modificar la liberación de una sustancia farmacológica desde una composición farmacéutica. La mayoría de ellos apunta a obtener una velocidad de liberación de orden cero o de primer orden del principio activo desde la composición. La velocidad de liberación de orden cero (es decir, liberación constante del principio activo con el paso del tiempo) parece ser muy difícil de obtener de una composición farmacéutica. La presente invención se basa en la composición matricial polimérica, que es fabricada para liberar el principio activo de un modo de liberación de orden cero. La presente invención es un desarrollo adicional basado en los sistemas de administración de fármacos previamente descritos por los solicitantes, véase, por ejemplo, EP-B-0 406 315, EP-3-0 409 513, EP-B-0 740 310 y WO 99/51208.

[0037] WO 95/22962 se refiere a una composición matricial recubierta para la liberación controlada. En particular se refiere a una composición de recubrimiento adecuada para permitir una liberación de orden cero desde la composición.

5 **[0038]** En particular, se encontró sorprendentemente que es posible obtener una liberación de orden cero desde una
 10 composición matricial polimérica sin ningún contenido de un surfactante dispersable en agua o soluble en agua o una
 mezcla de dichos surfactantes que tenga al menos un dominio que sea compatible con el polímero de la composición
 matricial polimérica y al menos otro dominio que sea considerablemente lipófilo y que tenga un punto de fusión inferior al
 del polímero utilizado en la composición matricial polimérica. Se ha considerado que la presencia de dicha sustancia
 (por ejemplo como monoestearato de PEG 400 o monoestearato de PEG 2000) actúe como un denominado medio de
 15 reparación. Dicho medio de reparación tiene un dominio considerablemente hidrófilo, que le proporciona afinidad por la
 fase polimérica (cristalina), llenando por consiguiente los dominios entre los granos y grietas de la matriz polimérica y
 reduciendo la afinidad por el agua de estos dominios y de la matriz polimérica misma. Por consiguiente se elimina
 considerablemente la difusión de agua dentro de la interfase entre los cristales del polímero, limitando así en gran
 medida la difusión de agua dentro de la composición hacia la capa superficial de la matriz, de modo que la erosión de la
 20 composición se efectúe predominantemente mediante la acción disolvente de la fase acuosa sobre una superficie o
 superficies de la composición expuestas al medio acuoso. En otras palabras un medio de reparación parece prevenir la
 difusión de agua dentro de la composición matricial polimérica.

20 **[0039]** No obstante, en algunos casos, los inventores de la presente observaron que la inclusión de un surfactante
 soluble en agua puede tener un impacto negativo sobre la movilidad y/o estabilidad de una composición. Sin embargo,
 parece que el problema surgiera cuando la concentración de surfactante es relativamente alta y/o cuando el surfactante
 tiene un valor de HLB menor de 16.

25 **[0040]** Los inventores de la presente encontraron que es posible obtener una liberación de orden cero desde una
 composición matricial polimérica aunque el agua pueda difundir dentro de la matriz. Cuando el agua difunde dentro de la
 composición matricial polimérica se puede formar una capa límite resultante (o capa expandida) en la superficie de la
 composición matricial que está expuesta al medio acuoso. En general la difusión de un principio activo a través de dicha
 capa límite es importante para la liberación de un principio activo y, en consecuencia, el espesor de la capa es
 30 importante para la velocidad de liberación. Sin embargo, los inventores de la presente encontraron que es posible
 eliminar o eliminar considerablemente el impacto de la capa límite sobre la velocidad de liberación del principio activo
 desde una composición matricial polimérica, asegurando que el espesor de la capa límite sea relativamente pequeño y/o
 que la liberación del principio activo desde la composición matricial polimérica sea gobernada por la erosión de la
 composición y que la difusión del principio activo a través de la capa límite, si la hubiera, no tenga impacto o tenga solo
 un pequeño impacto sobre la velocidad de liberación general.

35 **[0041]** Los inventores de la presente encontraron que cuando se permite que el agua difunda dentro de una
 composición matricial polimérica se obtiene una liberación de orden cero cuando la velocidad de liberación es regida o
 controlada por erosión de un área superficial constante por unidad de tiempo. Para asegurar que la erosión de la
 composición matricial polimérica sea el mecanismo de liberación predominante, los inventores encontraron que es
 40 necesario proporcionar una composición matricial polimérica que tenga propiedades que aseguren que la velocidad de
 difusión del agua dentro de la composición matricial polimérica se corresponde en buena medida con la velocidad de
 disolución de la composición matricial polimérica en el medio acuoso. Por lo tanto, ajustando la naturaleza y la cantidad
 de los constituyentes contenidos en la composición matricial polimérica en este sentido los inventores de la presente
 45 obtuvieron composiciones matriciales poliméricas, que liberan el principio activo por un mecanismo de liberación de
 orden cero. Las composiciones empleadas se recubren de tal manera que al menos una superficie se expone al medio
 acuoso y esa superficie tiene un área superficial considerablemente constante o controlada durante la erosión. En el
 presente contexto área superficial controlada se refiere a un área superficial predeterminada predicha habitualmente a
 partir de la forma del recubrimiento del sistema de administración. Puede tener una forma cilíndrica uniforme simple o la
 50 forma cilíndrica puede tener uno o más extremos de sección decreciente para disminuir (o aumentar) el período de
 liberación inicial.

[0042] Según parece por lo anterior, la invención se refiere específicamente a composiciones farmacéuticas que
 contienen un opioide como principio activo y en las que se ha aplicado el principio mencionado antes.

55 **[0043]** Además de proporcionar una composición farmacéutica, la presente invención también emplea un método para
 controlar la liberación de al menos un opioide en un medio acuoso por erosión de al menos una superficie de una
 composición farmacéutica que comprende

i) una composición matricial que contiene a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un opioide y,
 opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

60 ii) un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en la una superficie de dicha matriz, donde el
 recubrimiento contiene

a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente
 insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición,

y al menos uno de

- b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- c) un plastificante, y
- d) un relleno,

5

10

15

donde el método comprende ajustar la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que forman la composición matricial de modo que la velocidad de difusión del medio acuoso dentro de la composición matricial corresponda a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o aproximadamente 100% de la velocidad de disolución de la composición matricial de manera de obtener una liberación de orden cero de al menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, de al menos aproximadamente 65% p/p al menos aproximadamente 70% p/p, al menos aproximadamente 75% p/p, al menos aproximadamente 80% p/p, al menos aproximadamente 85% p/p, al menos aproximadamente 90% p/p, al menos aproximadamente 95% p/p o al menos aproximadamente 97 o 98% p/p del principio activo desde la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución in vitro como la descrita en este documento.

20

[0044] Según se mencionó antes, en una realización específica de la invención, el polímero a) es un polímero considerablemente soluble en agua o un polímero cristalino o una mezcla de polímeros considerablemente solubles en agua y/o cristalinos.

25

[0045] Mediante el uso de dicho método es posible ya durante el trabajo de desarrollo probar diversas composiciones matriciales poliméricas con respecto a la velocidad de difusión del agua dentro de la composición y la velocidad de disolución de la composición matricial polimérica en un medio acuoso. Basándose en dichos resultados se puede realizar el ajuste, por ejemplo, de la concentración y/o la naturaleza de los constituyentes individuales en la composición hasta tanto la velocidad de difusión equilibre la velocidad de disolución. De tal manera, se ha proporcionado un instrumento relativamente simple para asegurar una velocidad de liberación de orden cero desde la composición final.

30

35

[0046] En la composición mencionada antes la concentración y/o la naturaleza de los ingredientes que forman la composición matricial fue ajustada de tal manera que la velocidad de difusión del medio acuoso dentro de la composición matricial corresponda a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o 100% de la velocidad de disolución de la composición matricial, de manera de obtener una liberación de orden cero de al menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p, al menos aproximadamente 75% p/p, al menos aproximadamente 80% p/p, al menos aproximadamente 85% p/p, al menos aproximadamente 90% p/p, al menos aproximadamente 95% p/p o al menos aproximadamente 97 o 98% p/p del principio activo desde la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución in vitro como la descrita en este documento.

Forma

40

[0047] La forma geométrica de la composición es muy importante para la obtención del orden cero controlado mencionado antes. Por lo tanto, en una realización de la invención, la composición farmacéutica tiene una forma geométrica, que permite que un área superficial considerablemente constante quede expuesta durante la erosión de la matriz.

45

50

[0048] Sin embargo, para alcanzar una concentración plasmática mayor 5 a 10 horas después de la administración, los estudios clínicos referidos en este documento demostraron que es adecuado que una forma esponja un área superficial creciente al menos durante la erosión inicial de la matriz tal como por ejemplo durante la primera 0.5 hora, durante la primera hora, durante las primeras 2 horas, durante las primeras 3 horas, durante las primeras 5 horas o durante las primeras 6 horas y después, si se desea, que exponga un área superficial constante. Los ejemplos de dichas formas se presentan en la figura 1 B y se designan en este documento "forma de cono".

55

[0049] En una realización específica, el aumento en el área superficial se refiere a un aumento del diámetro del área superficial de al menos un área superficial expuesta en el momento de la erosión de esa superficie, y la relación entre el diámetro mayor y el menor es decreciente entre aproximadamente 2.5 y 1 durante la erosión, tal como entre aproximadamente 2 y 1, tal como entre aproximadamente 1.8 y 1, tal como entre aproximadamente 1.6 y 1, tal como entre aproximadamente 1.5 y 1, tal como entre aproximadamente 1.4 y 1 tal como entre aproximadamente 1.3 y 1, tal como entre aproximadamente 1.2 y 1.

60

[0050] Es claro que el tiempo durante la erosión donde las relaciones entre el diámetro mayor y menor son decrecientes depende de la longitud del cono de la composición matricial. Para una menor duración de la liberación disminuida, el cono puede estar presente en 5% a 25% de la longitud total de la composición matricial y para una disminución más prolongada en 30% a 50% de la longitud total cuando se desea un aumento constante en la liberación durante todo el

período de liberación. En algunos casos, el extremo del cono de la composición matricial puede erosionarse a una velocidad ligeramente más lenta debido a la presencia de menos fuerzas de erosión dentro del orificio más estrecho del recubrimiento en el extremo de la composición que comprende la menor superficie expuesta. En otras palabras, para obtener una liberación creciente constante durante todo el período de liberación el cono no debe ser de un 50% de la longitud.

[0051] Otra realización de la invención es cuando la relación entre las áreas de las dos superficies expuestas es considerablemente constante durante la erosión, en otras palabras, cuando hay una forma de cono presente en ambos extremos de la composición matricial. En tales casos el aumento en el área superficial durante la erosión puede ser de 50%, tal como 100%, tal como 150%, tal como 200%, tal como 250%, por ejemplo 300% o tanto como 400% en comparación con el área superficial expuesta presente antes de la erosión de dichas superficies.

[0052] Sin limitar la invención a estos, se muestran ejemplos específicos de composiciones con diferentes formas y tamaños en las tablas siguientes. La tabla A muestra las dimensiones específicas de las composiciones de acuerdo con la invención, en las que un extremo de la forma tubular tiene configuración de cono y las dimensiones de acuerdo con la figura 1 B y como se indica a continuación:

Tabla A (consulte la figura 1 B)

D mm	B mm	A mm	C mm	Volumen mm ²	Forma de cono
D 9.00	B 4.89	A 3.00	C 3.00	150.00	1
D 10.00	B 4.63	A 3.00	C 3.50	150.00	2
D 10.00	B 4.63	A 3.50	C 4.85	150.00	3
D 11.00	B 4.29	A 3.50	C 3.50	150.00	4
D 9.00	B 4.81	A 3.50	C 3.00	150.00	5

[0053] Otras formas específicas de conformidad con la fig.1 B son:

Lote	Longitud [mm]	Diámetro [mm]	Vol. [mm ³]
01-0034-042	7,5	5,05	150
01-0035-042	6,0	5,64	150
01-0043-042	9,0	4,6	150

[0054] La tabla siguiente describe composiciones que tienen forma cilíndrica y orificios ovales en ambos extremos

Lote	Longitud [mm]	Vol. [mm ³]	Diámetro mayor/menor [mm]	
01-0075-042	6.0	150	8.74	3.64
01-0076-042	7.5	150	7.82	3.21

[0055] Las composiciones recubiertas obtenidas estaban abiertas en los dos extremos opuestos.

[0056] El área de un extremo abierto se calcula como el volumen/la longitud de las formulaciones cilíndricas.

[0057] Como se demostró en los ejemplos de este documento, los inventores de la presente encontraron que - usando la tecnología descrita aquí - es posible alcanzar una liberación de orden cero durante la liberación de al menos 80% del opioide presente en la composición aún si el área superficial no es constante durante todo el período de liberación.

[0058] La combinación de una forma específica y la liberación de orden cero para la mayoría de los opioides contenidos en la composición es especialmente adecuada en aquellas situaciones en las que se desea retrasar la aparición de la concentración máxima de opioide después de la administración oral y simultáneamente se desea obtener un efecto terapéutico prolongado.

Comportamiento in vivo

[0059] Los inventores de la presente llevaron a cabo una serie de estudios clínicos con composiciones que contenían morfina (como ejemplo de un opioide) para demostrar la utilidad de la tecnología de la presente. De estos ejemplos surge que la combinación de los dos parámetros mencionados antes, a saber la forma de la composición y la velocidad

de liberación de orden cero durante al menos la mayor parte del período de liberación es esencial para obtener el retraso deseado en la concentración máxima y un efecto prolongado.

[0060] Como se demostró en este documento, las realizaciones específicas de la invención son composiciones en las que la concentración plasmática después de la administración oral se mantiene a un nivel terapéuticamente eficaz durante un período prolongado y simultáneamente se disminuye la concentración máxima (en comparación por ejemplo con una composición en comprimido simple) para evitar los efectos secundarios que están relacionados con altas concentraciones plasmáticas. En consecuencia, las composiciones específicas de acuerdo con la invención son composiciones

i) en las que la concentración plasmática media 8 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 40% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos 50% o al menos 60% de la concentración máxima media,

ii) en las que la concentración plasmática media 10 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 35% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos 40 % o al menos 50 % de la concentración máxima media,

iii) en las que la concentración plasmática media 12 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 25% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos 30%, al menos 35 %, al menos 40% o al menos 45 % de la concentración máxima media.

[0061] Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada a la administración una o dos veces al día. En una realización específica, la composición está destinada a la administración una vez al día.

[0062] Otras realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas,

i) en las que la concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 33% de la concentración máxima media durante al menos 15 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 17 horas, durante al menos 19 horas o durante al menos 20 horas.

ii) en las que la concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 50% de la concentración máxima media durante al menos 6 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 8 horas, durante al menos 9 horas, durante al menos 10 horas o durante al menos 11 horas.

iii) en las que la concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 75% de la concentración máxima media durante al menos 3 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 3.3 horas, durante al menos 3.5 horas o durante al menos 3.7 horas o durante al menos 3.9 horas, y/o

iv) en las que la concentración plasmática media 12 horas después de la administración oral de una dosis única es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25% o al menos 30% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 18 horas después de la administración oral es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25%, al menos 30% o al menos 35% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 24 horas después de la administración oral es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25% o al menos aproximadamente 30% de la concentración máxima media.

Comportamiento in vitro

[0063] Un método importante para probar si una composición farmacéutica libera el opioide por un mecanismo de liberación de orden cero es someter la composición a una prueba de disolución por ejemplo de conformidad con las normas de la farmacopea. Los inventores de la presente encontraron que los patrones de liberación como los descritos a continuación son adecuados para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0064] En aspectos específicos, la invención proporciona una composición

i) en la que aproximadamente 50% p/p del opioide se libera desde la composición en 3 a 5 horas según se mide por la prueba de disolución descrita en este documento,

ii) en la que aproximadamente 75% p/p del opioide se libera desde la composición en 4 a 10 horas según se mide por la prueba de disolución descrita en este documento,

5 iii) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8 sin dispositivos de inmersión) - libera al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide en un período entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo entre aproximadamente 7 y 8 horas o aproximadamente 7.5 horas después de comenzar la prueba,

10 iv) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8 con dispositivos de inmersión) - libera al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide en un período entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 horas tal como, por ejemplo entre aproximadamente 6 y 7 horas o aproximadamente 6 horas después de comenzar la prueba,

15 v) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 30% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide - entonces se libera entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40% p/p, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% o aproximadamente 23-27% p/p,

20 vi) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 50% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide - entonces se libera entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 60% tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 50 % p/p o aproximadamente 42-47% p/p,

25 vii) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 60% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide - entonces se libera entre aproximadamente 30% y aproximadamente 80% p/p tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 40% y aproximadamente 70% p/p, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60% o aproximadamente 52-58% p/p, y/o

30 viii) en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide de la manera siguiente:

dentro de las primeras 2 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30% p/p del opioide,

35 dentro de las primeras 5 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 25% y aproximadamente 80% p/p del opioide,

dentro de las primeras 7 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 40% y aproximadamente 100% p/p del opioide,

40 **[0065]** En una realización especialmente interesante una composición de acuerdo con la invención tiene un patrón de disolución que se asemeja al de la figura 21 de este documento, habiendo sido analizada la composición en condiciones similares.

45 **[0066]** En otra realización, una composición de acuerdo con la presente invención es una composición, en la que la velocidad de liberación medida de la curva de liberación como el tiempo en que se libera entre 0% y 40% es la misma velocidad o menor que la velocidad medida para la liberación entre 40% y 80% de la liberación total.

[0067] Como se mencionó antes, en una realización específica de la invención, el polímero a) es un polímero considerablemente soluble en agua o un polímero cristalino o una mezcla de polímeros considerablemente solubles en agua y/o cristalinos,

Composición matricial

50 **[0068]** La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una composición matricial que contiene

- a) un polímero o una mezcla de polímeros,
- b) un opioide y, opcionalmente,
- c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 **[0069]** En una realización específica, el polímero es un polímero considerablemente soluble en agua o un polímero cristalino o una mezcla de polímeros considerablemente solubles en agua y/o cristalinos,

Polímeros

10 **[0070]** Los polímeros adecuados para usar en una composición de acuerdo con la invención son óxidos de polietileno y/o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. Los óxidos de polietileno que son adecuados para usar en la composición matricial son aquellos que tienen un peso molecular entre aproximadamente 20 000 Dalton, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 70 000 Dalton, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 600 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 500 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 400 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, entre aproximadamente 50 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, tal como, por ejemplo, aproximadamente 35 000 Dalton, aproximadamente 50 000 Dalton, aproximadamente 75 000 Dalton, aproximadamente 100 000 Dalton, aproximadamente 150 000 Dalton, aproximadamente 200 000 Dalton, aproximadamente 250 000 Dalton, aproximadamente 300 000 Dalton o aproximadamente 400 000 Dalton.

20 **[0071]** Un óxido de polietileno particularmente adecuado es uno, que en sí mismo tiene un equilibrio adecuado entre la velocidad de difusión del agua dentro del polímero y la velocidad de disolución del polímero. Son ejemplos adecuados de óxidos de polietileno que tienen un peso molecular de aproximadamente 35 000 Dalton, aproximadamente 50 000 Dalton, aproximadamente 100 000 Dalton, aproximadamente 200 000 Dalton, aproximadamente 300 000 Dalton y aproximadamente 400 000 Dalton.

25 **[0072]** Los poloxámeros son copolímeros o copolímeros de bloques y son una gama de surfactantes no iónicos de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO). La composición puede ser un bloque de PO flanqueado por una cadena de óxido de polietileno, que genera dos hidroxilos funcionales primarios o una estructura inversa, en la que un bloque de EO central está formando un sandwich dentro de un grupo propilenglicol, dando lugar a un trasfondo de grupos terminales hidroxilo secundarios.

30 **[0073]** En los resúmenes químicos los copolímeros de bloques Diol EO/PO se describen bajo el nombre científico copolímero de bloques de -hidroxi-hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en combinación con el número de registro CAS.

35 **[0074]** Los ejemplos de copolímeros de bloques específicos adecuados para usar en la composición de la invención son:

40 Poloxámero 101, Poloxámero 105, Poloxámero 108, Poloxámero 123, Poloxámero 124, Poloxámero 181, Poloxámero 182, Poloxámero 184, Poloxámero 185, Poloxámero 188, Poloxámero 217, Poloxámero 231, Poloxámero 234, Poloxámero 235, Poloxámero 237, Poloxámero 238, Poloxámero 282, Poloxámero 284, Poloxámero 288, Poloxámero 331, Poloxámero 333, Poloxámero 334, Poloxámero 335, Poloxámero 338, Poloxámero 401, Poloxámero 402, Poloxámero 403, Poloxámero 407.

45 **[0075]** Los poloxámeros se venden bajo la marca comercial Pluronic® o Lutrol®.

50 **[0076]** En realizaciones específicas un poloxámero adecuado para usar en una composición de la invención tiene un valor de HLB de al menos aproximadamente 18 tal como, p. ej., al menos aproximadamente 20. El peso molecular medio de un poloxámero adecuado es típicamente al menos aproximadamente 2000. La concentración del poloxámero en la composición puede ser típicamente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 95% p/p tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% p/p, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 80% p/p, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% p/p, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 50% p/p entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45% p/p, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40% p/p, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% p/p, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 35% p/p o entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% p/p.

60 **[0077]** Los copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno típicos tienen un peso molecular entre aproximadamente 2000 Dalton, típicamente aproximadamente 3000 aproximadamente 30 000 Dalton tal como, por ejemplo entre aproximadamente 4000 y aproximadamente 15 000 Dalton.

[0078] Los polietilenglicoles (los cuales cuando el peso molecular está por encima de aproximadamente 20 000 se designan óxidos de polietileno) son mezclas de polímeros de condensación de etilenglicol.

5 **[0079]** Se pueden usar mezclas de PEO con diferentes pesos moleculares promedio para obtener un PEO con un peso molecular promedio deseable. Es importante tener en cuenta que en dichos casos es necesario usar el PEO, que tenga el PM más próximo al peso molecular deseado. La cantidad individual de los dos PEO necesaria para obtener un PEO con un PM deseado se puede calcular a partir del número de hidroxilos y la ecuación que se dio antes.

10 **[0080]** El polímero puede tener un punto de fusión, que esté por encima de la temperatura corporal del humano o animal en el cual se va a usar la composición. Por lo tanto, el o los polímeros empleados en la composición matricial tendrán adecuadamente un punto de fusión entre aproximadamente 20 y 120 °C tal como, por ejemplo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 °C o entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80 °C.

15 **[0081]** Alternativamente a un polímero del tipo poliglicol como los descritos antes otros polímeros pueden ser adecuados para usar en la composición matricial a). Por lo tanto, en otras realizaciones de la invención, el polímero se selecciona entre uno o más de los polímeros siguientes: polímeros naturales solubles en agua como glucomanano, galactano, glucano, ácido poligalacturónico, polixilano, poligalactomananos, ramnogalacturonano, polixiloglucano, arabinogalactano, y almidón; polímeros solubles en agua como PVA, PVB, PVP, metocel, Eudragit L metil éster y PHPV; polímeros biodegradables tales como PHA, y PLA; hidrogeles, tales como poliacrílico amida, y dextrano; copolímeros tales como ácido poliláctico con ácido poliglicólico; y otros como alginato y pectinas que incluyen las pectinas poco metiladas o metoxiladas.

20 **[0082]** La concentración de los polímeros en la composición es típicamente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 99.9% p/p tal como entre aproximadamente 10 y aproximadamente 95% p/p, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 90% p/p, tal como entre 20 y 85%, tal como entre 30% y 85% entre aproximadamente 30 y aproximadamente 99% p/p tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 95% p/p, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 90% p/p, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 85% p/p, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 80% p/p, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 75% p/p, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 70% p/p, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 65% p/p, entre aproximadamente 55 y aproximadamente 85% p/p o entre aproximadamente 60 y aproximadamente 85% p/p.

30 **[0083]** El uno o más polímeros están presentes en una composición de la invención típicamente en una concentración entre 5 y 99.9% tal como entre 10 y 95% tal como entre 15% y 90%, tal como entre 20 y 85%, tal como entre 30% y 85% calculado como % p/p de la composición matricial.

Opioides

35 **[0084]** Una composición de acuerdo con la invención contiene uno o más opioides en la matriz. En el presente contexto, el término "opioides" incluye sustancias que interactúan específicamente con receptores de opioides así como sustancias que tienen efectos semejantes a los de los opioides. Los ejemplos pertinentes de opioides en el presente contexto se indican precedentemente. Según surge de los ejemplos de este documento, un opioide específico de interés es la morfina.

40 **[0085]** Una composición farmacéutica de la invención se diseña para liberar el principio activo de manera controlada tal como por un mecanismo de liberación de orden cero. En consecuencia, la composición también es adecuada para una liberación controlada de un principio activo. En el presente contexto la expresión "liberación controlada" se usa para designar una velocidad de liberación deseada durante un período de liberación predeterminado. Las expresiones como liberación "modificada", "retardada", "sostenida", "prolongada", "extendida", etc. son en el presente contexto sinónimos de la expresión "liberación controlada".

50 **[0086]** En una realización de la invención, el principio activo es un polvo farmacéuticamente activo. El polvo tiene típicamente un tamaño de partícula entre aproximadamente 0.1 µm y aproximadamente 500 µm, típicamente entre aproximadamente 0.5 µm y aproximadamente 300 µm, más típicamente entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 200 µm, especialmente entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 100 µm.

55 **[0087]** Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es - debido a la posibilidad de diseñar la composición de tal manera que i) se obtenga una liberación de orden cero y ii) se obtenga una liberación controlada durante un período predeterminado - adecuada para usar con opioides solubles, ligeramente solubles o insolubles en agua. A la clase de opioides pertenecen las sustancias solubles en agua así como las menos solubles en agua. Una composición de acuerdo con la invención también se puede aplicar cuando al menos un opioide tiene una solubilidad a lo sumo de aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, a lo sumo aproximadamente 1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente y/o se desea una liberación prolongada del principio activo para obtener i) un tiempo de residencia prolongado dentro del organismo luego de la administración, ii) una concentración plasmática máxima reducida para evitar los efectos secundarios relacionados con el máximo, iii) una menor frecuencia de administración para obtener, por ejemplo, mayor obediencia del paciente, etc.

[0088] Para este fin parece que los principios activos considerablemente hidrófobos tienden a producir una disminución en la velocidad de erosión de la composición matricial. Los principios activos considerablemente hidrófilos o solubles en agua parecen tener el efecto opuesto, es decir tienden a producir una erosión más rápida de la matriz.

5 **[0089]** El al menos un opioide estará presente adecuadamente en una cantidad de hasta aproximadamente 80%, típicamente hasta aproximadamente 70%, hasta aproximadamente 60% o hasta aproximadamente 50%, tal como, por ejemplo entre 0.1% y 80%, tal como entre 0.25% y 75%, tal como entre 0.5% y 60%, tal como entre 0.75% y 50%, tal como entre 1 % y 40%, tal como entre 1.5% y 35%, tal como entre 1.75% y 30%, entre 2% y 25%, entre 5% y 20%, entre 10% y 20% en peso de la composición matricial. Se considera que un contenido de principio activo de aproximadamente 60 a 80%, es el contenido máximo, que aún permite un contenido suficiente del polímero y, cuando sea pertinente, del excipiente farmacéuticamente aceptable en la composición. El principio activo puede, por otra parte, estar presente en la composición en cantidades mucho menores, dependiendo de la naturaleza y la potencia del principio activo en cuestión.

15 **[0090]** La forma farmacéutica preferida son composiciones que contienen 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg 100 mg, 120 mg, 130 mg 150 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg de sulfato de morfina o un opioide equivalentemente eficaz. Dosis de conversión entre opioides se pueden encontrar en la bibliografía.

Otros principios terapéutica y/o profilácticamente activos

20 **[0091]** El método para controlar la liberación de un sistema activo como el que se da a conocer en este documento también se puede aplicar a otros principios activos diferentes de los opioides. Por consiguiente, además de un opioide, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener uno o más principios activos, es decir principios que sean terapéutica, profiláctica, diagnóstica y/o biológicamente activos. La expresión "principio activo" como se usa en este documento incluye ampliamente cualquier compuesto, o sus mezclas, que puedan ser liberados desde la composición para producir un resultado beneficioso. Los principios activos beneficiosos incluyen plaguicidas, herbicidas, 25 germicidas, biocidas, alguicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores hormonales de plantas, inhibidores del crecimiento de las plantas, conservantes, desinfectantes, esterilizantes, catalizadores, reactivos químicos, fermentadores, complementos alimentarios, nutrientes, cosméticos, principios terapéuticamente activos (fármacos), vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la fertilidad, purificadores de aire, atenuadores de microorganismos, agentes ecológicos y otros agentes que benefician el ambiente en el que se usan.

30 **[0092]** En el presente contexto la expresión "sustancia farmacológica" incluye cualquier principio fisiológica o farmacológicamente activo que produzca un efecto localizado o sistémico en animales, en particular en mamíferos, inclusive humanos y primates. Otros animales incluyen animales domésticos, para deportes o de granja como ovinos, 35 caprinos, ganado vacuno, equinos y suinos, animales de laboratorio como ratones, ratas y cobayos, peces, aves, reptiles y animales de zoológico. La expresión "principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo" incluye a la expresión sustancia farmacológica en su significado.

40 **[0093]** Los ejemplos de dichas sustancias son hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivantes, relajantes musculares, analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, antiespasmódicos, antiulcerosos, antiparasitarios, antibióticos, antifúngicos, agentes cardiovasculares, diuréticos, citostáticos, antineoplásicos, antivirales, agentes antiglaucoma, antidepresivos, simpaticomiméticos, hipoglucemiantes, agentes de diagnóstico, anticatarrales, energizantes físicos, antiparkinsonianos, anestésicos locales, contractantes musculares, antimaláricos, agentes hormonales, anticonceptivos, anoréxicos, antiartríticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antipiréticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, sistema 45 nervioso central, inotrópicos, vasodilatadores, vasoconstrictores, descongestionantes, hematina, sales y complejos de hierro, complementos electrolíticos, germicidas, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, antieméticos, psicoestimulantes, vitaminas, betabloqueantes, bloqueantes H-2, agonistas beta-2, contrairritantes, agente modificadores de la coagulación, estimulantes, antihormonas, antagonistas de fármacos, agentes de regulación de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardíacos, ergots y sus derivados, expectorantes, relajantes musculares, antihistamínicos, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes para imagenología y antialérgicos.

50 **[0094]** El principio activo puede estar en diversas formas, como moléculas cargadas o sin carga, complejos moleculares, formas cristalinas, forma amorfa, forma polimorfa, solvatos, anhidratos, sales farmacéuticamente aceptables como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, laurilato, palmitato, fosfato, nitrito, nitrato, borato, acetato, maleato, 55 tartrato, oleato y salicilato. Para los principios activos ácidos, se pueden usar sales de metales, aminas, aminoácidos o cationes orgánicos y amonios cuaternarios. Los derivados de principios activos como ésteres, éteres y amidas que tienen características de solubilidad adecuadas para usar en esta invención se pueden usar solas o mezcladas con otros fármacos. Después de la liberación del derivado desde el sistema de administración del fármaco este puede ser convertido mediante enzimas e hidrolizado por el pH del organismo u otros procesos metabólicos en en el fármaco original o en otra forma biológicamente activa.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

Ajustadores de la difusión y la disolución

[0095] Como se trató antes, es importante que una composición de acuerdo con la invención libere al menos la mayor parte del principio activo por un mecanismo de liberación de orden cero. Un aspecto de investigación acerca de los sistemas de administración de liberación controlada implica diseñar un sistema, que produzca niveles plasmáticos del fármaco en el estado estacionario. La liberación de principios activos desde dichos sistemas también se denomina cinética de liberación del fármaco de orden cero. Para alcanzar este objetivo, se han intentado muchas variaciones del diseño, y sus mecanismos de control principales incluyen difusión/disolución.

[0096] La velocidad de liberación de un principio activo, disuelto o disperso, desde una composición matricial polimérica introducida en un ambiente específico, depende en gran medida de la naturaleza de los procesos de difusión y sorción que involucran al sistema polimérico/ambiental y al sistema polimérico/principio activo.

[0097] Los datos de liberación del principio activo se pueden analizar usando la ecuación 1 y la ecuación 2 donde M_t/M_∞ es la liberación fraccionada del fármaco, t es el tiempo de liberación, k es una constante cinética característica del sistema fármaco/polímero, C_d es la concentración de carga del trazador y n es un exponente que caracteriza el mecanismo de liberación de los trazadores.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\frac{dM_t}{A \cdot dt} = n \cdot C_d \cdot k \cdot t^{n-1} \quad (\text{Eq.2})$$

[0098] Claramente, un mecanismo deseable para muchas aplicaciones es aquel que conduce a $n = 1$. Este caracteriza el comportamiento de orden cero. La tabla siguiente resume la dependencia general de n del mecanismo de difusión.

Exponente (n) de liberación de la liberación por difusión del soluto	Mecanismo global de difusión del soluto	Dependencia del tiempo del cociente (dM_t/dt)
0.5	Difusión de Fickian	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Difusión anómala (no Fickian)	t^{n-1}
1.0	Transporte caso II	Liberación de orden cero (independiente del tiempo)
$n > 1.0$	Transporte súper caso II	t^{n-1}

[0099] En el caso de matrices de PEO, la solubilidad del polímero puede alterar las características de la capa penetrada, dando lugar a distintos comportamientos en los sistemas que presentan diferentes características de disolución. Para controlar la liberación del principio activo, debe existir un equilibrio entre la difusión del principio activo y la solubilización de la matriz polimérica. La difusividad del fármaco a través de la matriz, la expansión del polímero, y su velocidad de solubilización pueden ser influenciadas cambiando el peso molecular del polímero o mezclando fracciones poliméricas de diferentes pesos moleculares.

[0100] A continuación se dan ejemplos de excipientes adecuados que se pueden agregar para ajustar el equilibrio entre difusión y disolución de modo de obtener una velocidad de liberación de orden cero. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para establecer el equilibrio deseado mencionado antes, se indican en el presente contexto como ADD (Ajustadores de la Difusión y la Disolución).

[0101] Por lo tanto, la composición matricial también puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (ADD). La función del al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es establecer el equilibrio deseado entre por un lado la velocidad de difusión del agua dentro de la composición matricial y por el otro la velocidad de disolución de la composición matricial en un medio acuoso como, por ejemplo, agua. Como se explicó antes, se obtiene una velocidad de liberación de orden cero si esa velocidad de difusión del medio acuoso en la composición matricial corresponde a aproximadamente $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo aproximadamente $100\% \pm 25\%$, aproximadamente $100\% \pm 20\%$, aproximadamente $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente $100\% \pm 10\%$ o aproximadamente 100% de la velocidad de disolución de la composición matricial. Mediante la expresión "liberación de orden cero" se quiere dar a entender que la liberación tiene lugar de modo de obtener una liberación de orden cero de al menos aproximadamente 60% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 65% p/p, al menos aproximadamente 70% p/p, al menos aproximadamente 75% p/p, al menos aproximadamente 80% p/p, al menos aproximadamente 85%

p/p, al menos aproximadamente 90% p/p, al menos aproximadamente 95% p/p o al menos aproximadamente 97 o 98% p/p del principio activo desde la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución in vitro como la que se describe en este documento.

5 **[0102]** En general se llevan a cabo una prueba para la difusión del agua dentro de la composición matricial y una prueba para la disolución de la composición matricial en un medio acuoso usando una composición matricial que tenga la forma deseada y que sea preparada análogamente a la composición matricial de la composición final. Esto significa que cuando se prepara la composición final mediante, por ejemplo, moldeo por inyección entonces la composición matricial que se va a analizar con respecto al comportamiento de difusión y disolución también se prepara mediante moldeo por inyección.

10 **[0103]** Puede haber casos en los que no sea necesario ajustar la composición matricial mediante agregado de un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales casos son, por ejemplo, cuando el polímero empleado tiene en sí mismo las propiedades deseadas con respecto a la difusión del agua y la disolución del polímero.

15 **[0104]** En la sección experimental de este documento se dan ejemplos que muestran que ha sido posible obtener la liberación de orden cero deseada cuando se incorporó un excipiente farmacéuticamente aceptable en la composición matricial.

20 **[0105]** Sin adherir a ninguna teoría se considera que en aquellos casos en los que se emplea un opioide ligeramente insoluble o insoluble entonces puede ser necesario soslayar el efecto del principio activo (con respecto a la difusión y/o disolución de la composición matricial) agregando un excipiente farmacéuticamente aceptable muy soluble. Concordantemente, se considera que cuando el al menos un opioide tiene una solubilidad a lo sumo de aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua, a temperatura ambiente, entonces el excipiente farmacéuticamente aceptable, si está presente, tiene típicamente una solubilidad de al menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo al menos aproximadamente 3 mg/ml, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 25 mg/ml o al menos aproximadamente 50 mg/ml en agua, a temperatura ambiente.

25 **[0106]** Viceversa, se considera que en aquellos casos en los que se emplea un opioide muy soluble entonces puede ser necesario soslayar el efecto del principio activo (con respecto a la difusión y/o disolución de la composición matricial) agregando un excipiente farmacéuticamente aceptable ligeramente insoluble o insoluble. Concordantemente, se considera que cuando el al menos un, principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 20 mg/ml, al menos aproximadamente 50 mg/ml o al menos aproximadamente 100 mg/ml en agua a temperatura ambiente, entonces los excipientes farmacéuticamente aceptables tienen típicamente una solubilidad de a lo sumo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, a lo sumo aproximadamente 1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo, a lo sumo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

30 **[0107]** Puede haber situaciones, sin embargo, en las que puede ser incluso adecuado incorporar sustancias solubles en agua (y/o sustancias insolubles en agua) como ADD independientemente de la solubilidad del principio activo.

35 **[0108]** Además, en aquellos casos en los que el principio activo empleado tiene una baja solubilidad en medio ácido, se considera que una base orgánica o inorgánica o una sustancia que tenga una reacción alcalina en un ambiente acuoso sea empleada como ADD.

40 **[0109]** Análogamente, en aquellos casos en los que el principio activo empleado tiene una baja solubilidad en medio alcalino, se considera que un ácido orgánico o inorgánico o una sustancia que tenga una reacción ácida en un ambiente acuoso sea empleada como ADD.

45 **[0110]** No obstante, otros factores aparte de la solubilidad en agua desempeñan un papel en el proceso de erosión y por consiguiente puede haber situaciones en las que dichos factores dominen el factor de solubilidad y entonces las combinaciones indicadas antes pueden ser de menor importancia.

50 **[0111]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados (ADD) se pueden seleccionar del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos o bases orgánicas y sus sales farmacéuticamente aceptables, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, celulosa y derivados de celulosa.

55 **[0112]** Alternativa o adicionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado es un ácido mono, di, oligo, policarboxílico o aminoácidos tales como, por ejemplo ácido acético, ácidos succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, etc., ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

60 **[0113]** Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético/ácido etanoico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico,

ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico y ácido pirúvico.

5 **[0114]** Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tal como orto y meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

[0115] Los ejemplos de compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.

10 **[0116]** Los ejemplos de bases orgánicas son p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2-ciclohexanona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilenamina, tris (hidroximetil)aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina, hidrazina.

15 **[0117]** Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen óxido de aluminio tal como, por ejemplo, óxido de aluminio trihidrato, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH y análogos.

20 **[0118]** Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un ácido inorgánico, son por ejemplo una sal de un metal alcalino o una sal de un metal alcalinotérreo tal como, por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido disódico etc., fosfato de potasio, fosfato ácido de potasio, fosfato dibásico de potasio etc., fosfato de calcio, fosfato dicálcico, etc., sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc., acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, etc.

25 **[0119]** Una sal inorgánica adecuada para usar en una composición matricial de la invención es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, etc.

30 **[0120]** Los ejemplos de dichos excipientes son glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, inositol, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, fructosa, lactosa, sacarosa, y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, amilopectina, pectina, almidón, almidón sódico, etc., caolín, bentonita, acacia, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrosa, molasas, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, croscarmelosa, gomas, agar, etc.

Otros ingredientes de la composición matricial

40 **[0121]** La composición matricial también puede contener otros excipientes, por ejemplo, para mejorar las propiedades técnicas de dicha composición matricial de modo que pueda ser más fácil de producir o a fin de mejorar la estabilidad de la composición.

45 **[0122]** Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para usar en una composición matricial de la invención se puede seleccionar del grupo que consiste en rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, ajustadores del pH, ajustadores de la viscosidad, agentes para aumentar o disminuir la solubilidad, agentes osmóticamente activos y solventes.

50 **[0123]** Los excipientes adecuados incluyen los excipientes convencionales de comprimidos o cápsulas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes como fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa o sacarosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, sorbitol, inositol o sus mezclas; aglutinantes como acacia, alginato de sodio, almidón, gelatina, sacáridos (que incluyen glucosa, sacarosa, dextrosa y lactosa), molasas, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, veegum, arabogalactano de alerce, polietilenglicoles, etilcelulosa, agua, alcoholes, ceras, polivinilpirrolidona tal como, por ejemplo, PVP K90 (se puede usar para mejorar la mezcla del polímero con los otros ingredientes) o sus mezclas; lubricantes como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbowax 4000, laurilsulfato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y sus mezclas, desintegrantes como almidones, arcillas, derivados de celulosa inclusive croscarmelosa, gomas, aligns, diversas combinaciones de carbonatos ácidos con ácidos débiles (por ejemplo carbonato ácido de sodio/ácido tartárico o ácido cítrico) crospovidona, glicolato de almidón sódico, agar, resinas de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, veegum HV, esponja natural, bentonita o sus mezclas; solventes volátiles como alcoholes, inclusive alcoholes acuosos, bencina de petróleo, acetona, éter o sus mezclas; plastificantes como sorbitol y glicerina; y otros como manteca de cacao, polietilenglicoles u óxidos de polietileno, por ejemplo con un peso molecular de aproximadamente 1000-500 000 Dalton, típicamente aproximadamente 1000-100 000 Dalton, más típicamente 1000-50 000 Dalton, especialmente

aproximadamente 1000-10 000 Dalton, en particular aproximadamente 1500-5 000 Dalton, y sus mezclas, aceites vegetales hidrogenados, gelatina glicerinada o sus mezclas.

[0124] La composición matricial puede además incluir un derivado de celulosa, por ejemplo, un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa. De esos derivados de celulosa, se prefieren hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa para la incorporación en la composición matricial.

[0125] Además, la composición matricial puede contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, saborizantes y colorantes, para proporcionar una preparación sabrosa y elegante. Los ejemplos de colorantes son colorantes FD&C solubles en agua y sus mezclas con las lacas correspondientes y azúcares de compresión directa como Di-Pac de Amstar. Además, se pueden agregar inhibidores de la migración del colorante como goma tragacanto, de acacia o talco de atapulgita. Los ejemplos específicos incluyen carbonato de calcio, óxido de cromo-cobalto-aluminio, ferrocianuro férrico, óxido férrico, citrato de hierro y amonio, óxido de hierro (III) hidratado, óxidos de hierro, carbonato de magnesio y dióxido de titanio.

[0126] Los ejemplos de rellenos adecuados son también dextrina, sucralfato, hidroxipatita cálcica, fosfatos de calcio y sales de ácidos grasos como estearato de magnesio.

[0127] El relleno se puede agregar en una cantidad tal que la combinación del relleno y el principio activo comprenda hasta aproximadamente 60%, típicamente hasta aproximadamente 50%, en peso de la primera composición.

[0128] Para suavizar el sistema de excipientes, se puede incorporar un plastificante a la composición. Un plastificante adecuado se selecciona del grupo que consiste en ésteres fosfato; ésteres ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y ésteres; alcoholes grasos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados que incluyen glicérido de semilla de algodón hidrogenado acetilado y glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilado, acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, aceite de castor, monoglicéridos diacetilados, dipropilenglicol salicilato glicerina, cocoato de glicerilo, monoglicéridos mono y diacetilados, nitrobenzeno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo, ftalato de diocilo; sorbitol, sorbitol tricitrato de glicerilo; octaacetato de sacarosa; succinato de α -tocoferil polietilenglicol, ésteres fosfato; ésteres ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y ésteres; alcoholes grasos; y aceites vegetales, alcoholes grasos que incluyen alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y alcohol miristílico; abietato de metilo, acetil tributil citrato, acetil trietil citrato, adipato de diisooctilo, oleato de amilo, ricinoleato de butilo, benzoato de bencilo, ésteres butílico y glicólico de ácidos grasos, carbonato de butil diglicol, oleato de butilo, estearato de butilo, adipato de di(beta-metoxietil), sebacato de dibutilo, tartrato de dibutilo, adipato de diisobutilo, adipato de dihexilo, di(beta-etilbutirato) de trietilenglicol, di(2-etilhexoato) de polietilenglicol, monolaurato de dietilenglicol, éster monomérico de polietileno, éster metílico hidrogenado de rosín, oleato de metoxietil, estearato de butoxietil, butil ftalil butil glicolato, tributirato de glicerol, dipelargonato de trietilenglicol, beta-(p-terc-amilfenoxi)etanol, beta(p-terc-butilfenoxi)etanol, beta-(p-terc-butilfenoxietil) acetato, bis(beta-p-terc-butilfenoxidietil)éter, alcanfor, Cumar W-1, Cumar MH-1, Cumar V-1, ftalato de diamilo, (diamilfenoxi)etanol, óxido de difenilo, alcohol hidroabietílico técnico, beckolin, hexaclorhidrato de benceno, Clorafin 40, Piccolastic A-5, Piccalastic A-25" Flexol B-400, glicerol alfa-metil alfa-fenil éter, naftaleno clorado, HB-40, ftalato de monoamilo. Nevillac 10 o-nitrodifenilo y Paracril 26.

[0129] Los antioxidantes preferidos incluyen TPG por ejemplo en forma de TPGS debido a sus propiedades surfactantes, BHA, BHT, t-butil hidroquinona, ascorbato de calcio, ácido gálico, hidroquinona, maltol, galato de octilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tocoferol y sus derivados, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido ascórbico. Otros antioxidantes incluyen fósforo trivalente como por ejemplo fosfito, antioxidantes fenólicos, hidroxilaminas, lactonas como benzofuranonas sustituidas. Los fenoles escondidos, tiosinérgicos y/o aminas escondidas son útiles para la estabilidad a largo plazo de los polímeros, en vista de que los antioxidantes siguientes son adecuados para usar también en situaciones en las que el principio activo está sujeto a oxidación: ácidos (ácido ascórbico, ácido eritórbico, ácido etidróico, ácido gálico, ácido hipofosforoso, ácido nordihidroguairetico, ácido propiónico, etc.), fenoles (por ejemplo, BHA, BHT, t-butil hidroquinona, galato de dodecilo, galato de octilo, 1,3,5-trihidroxibenceno), sales orgánicas e inorgánicas (ascorbato de calcio, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio), ésteres (ascorbato de calcio, tiopropionato de dilaurilo, tiopropionato de dimiristilo, tiopropionato de diestearilo), piranon (maltol), y vitamina E (tocoferol, D- α -tocoferol, DL- α -tocoferol, acetato de tocoferilo, acetato de d- α -tocoferilo, acetato de dl- α -tocoferilo). Sin embargo, se pueden usar otros antioxidantes conocidos en el área de acuerdo con la presente invención.

Liberación dependiente del pH

[0130] En algunas situaciones puede ser conveniente que la composición libere el principio activo de manera dependiente del pH. Según se describe por ejemplo en WO 99/51208 se puede obtener una liberación dependiente del pH por inclusión de un denominado modificador de la velocidad de liberación. El modificador de la velocidad de liberación se selecciona preferentemente entre los materiales usados convencionalmente en la industria farmacéutica para producir recubrimientos entéricos. Se conocen una serie de diferentes tipos de compuestos adecuados para usar

como recubrimiento entérico; véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990. Los modificadores de la liberación se pueden seleccionar en particular entre una de tres clases generales, a saber derivados de la celulosa, polímeros del ácido metacrílico y compuesto de gelatina modificada. Los modificadores de la liberación preferidos incluyen acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, así como copolímeros del ácido metacrílico. Los compuestos de gelatina modificada incluyen gelatina tratada por ejemplo con formaldehído o glutaraldehído.

[0131] Los ejemplos de polímeros adecuados disponibles en el comercio como modificadores de la liberación son EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S, de Röhm GmbH, Alemania, y los agentes de recubrimiento entérico de Shin-Etsu Chemical Co., Japón. El modificador de la liberación estará presente en la composición típicamente en una cantidad de aproximadamente 0.1-10%, basada en el peso de la matriz, preferentemente aproximadamente 0.5-4%, por ejemplo aproximadamente 1-3%, tal como aproximadamente 1.5-2.0%. Si se desea, se puede usar una mezcla adecuada de más de un modificador de la liberación para obtener un perfil de liberación deseado en cualquier composición dada.

[0132] El modificador de la liberación permite una diferencia en la liberación del principio activo/la erosión de la matriz dependiente del pH.

Recubrimiento

[0133] La composición farmacéutica puede por lo tanto tener la forma de una barra cilíndrica por ejemplo con uno o dos extremos en forma de cono, que se proporciona con un recubrimiento, que es considerablemente insoluble en los líquidos e impermeable a los líquidos como los líquidos corporales durante el período de liberación previsto, teniendo el recubrimiento un orificio en uno o ambos extremos. Los polímeros útiles como recubrimientos son preferentemente aquellos que es posible procesar por extrusión, solución o en forma de una dispersión. Los que más se prefieren son aquellos que están disponibles en calidad alimentaria o en calidad farmacéutica. Los ejemplos de dichos polímeros son acetato de celulosa, poliamida, polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno poliuretano, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, goma de silicona, látex, polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, teflón, ácido poliláctico o ácido poliglicólico y sus copolímeros, copolímeros tales como etileno vinilo acetato (EVA), estireno-butadienoestireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

[0134] El recubrimiento también puede ser un recubrimiento, que sea considerablemente soluble en los líquidos y permeable a los líquidos como los líquidos corporales durante el período de liberación previsto siempre que el recubrimiento se disuelva tanto más lento que la composición matricial que el recubrimiento permanezca intacto hasta que la matriz se haya erosionado y liberado el principio activo. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen polioles como los descritos en este documento.

[0135] El recubrimiento puede contener además uno de los materiales matriciales mencionados antes en una forma que se erosione a una velocidad considerablemente más lenta que el resto de la matriz. El recubrimiento puede por lo tanto comprender una matriz de uno o más polímeros cristalinos considerablemente solubles en agua y, opcionalmente, un emulsionante no iónico, siendo el recubrimiento uno que se erosiona en la fase acuosa a una velocidad considerablemente más lenta que la composición matricial que contiene el principio activo, por lo cual un área considerablemente constante de la composición matricial que contiene el principio activo se expone durante la erosión de dicha composición matricial, y por lo cual el recubrimiento se erosiona considerablemente en el momento de erosionarse la composición matricial que contiene el principio activo. Un recubrimiento de ese tipo se diseñará de modo que su velocidad de erosión longitudinal sea considerablemente la misma que la velocidad de erosión longitudinal de la matriz, por lo cual la matriz y el recubrimiento se erosionarán longitudinalmente hacia el centro de la composición considerablemente a la misma velocidad. Por lo tanto, cuando la composición matricial haya sido erosionada completamente por el medio acuoso, el recubrimiento también habrá sido erosionado casi completamente. Una composición matricial que tenga un recubrimiento de ese tipo tiene la ventaja obvia de ser completamente biodegradada en el momento de liberar el principio activo. Dicho recubrimiento será típicamente una combinación de polietilenglicol y una mezcla de, por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol 400 u otro emulsionante no iónico, y puede también incluir un relleno. El contenido de la mezcla de emulsionantes no iónicos y el relleno en el recubrimiento se determinará en cada caso particular de acuerdo con las características, por ejemplo, velocidad de erosión y tamaño, de la matriz que contiene el principio activo.

[0136] En una realización de la invención, el recubrimiento es uno que se desintegra o desmenuza después de la erosión de la matriz. Un recubrimiento de este tipo permanecerá intacto en tanto sea soportado por la matriz que contiene el principio activo, pero carece de capacidad para permanecer intacto después de la erosión de la matriz, porque después se desintegra o desmenuza, de modo que no permanecerá por ejemplo en un ser humano o animal durante un tiempo significativo después de la erosión completa de la matriz y de la liberación del principio activo.

[0137] El recubrimiento también puede ser un recubrimiento entérico que emplee metacrilatos, un copolímero de metacrilato-galactomanano, etc.

[0138] En una realización interesante, la composición de liberación controlada de la invención comprende además un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en al menos una superficie de la matriz, siendo el recubrimiento uno que se desmenuza y/o se erosiona en el momento de la exposición al medio acuoso a una velocidad que es igual o menor que la velocidad a la cual se erosiona la matriz en el medio acuoso, permitiendo la exposición de dicha superficie de la matriz al medio acuoso que se va a controlar. Recubrimientos de este tipo se describen en WO 95/22962.

[0139] Esos recubrimientos comprenden:

(a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición, por ejemplo una etilcelulosa como una etilcelulosa que tenga un contenido de etoxilo en el rango de 44.5-52.5%, o acetato de celulosa, propionato de celulosa o nitrato de celulosa; y al menos uno de:

(b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua, por ejemplo un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa;

(c) un plastificante, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en ésteres fosfato; ésteres ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y sus ésteres con polietilenglicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y sus ésteres con polietilenglicol, glicerina o azúcares; y aceites vegetales; o surfactantes no iónicos; y

(d) un relleno, por ejemplo, seleccionado entre los excipientes convencionales para comprimidos o cápsulas como diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes.

[0140] El primer derivado de celulosa (a) tal como, por ejemplo, etilcelulosa está contenido típicamente en el recubrimiento en una concentración entre aproximadamente 10 y aproximadamente 99% p/p tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 95% p/p, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 90% p/p, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 90% p/p, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 90% p/p entre aproximadamente 50 y aproximadamente 85% p/p o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80% p/p.

[0141] A menudo será deseable el uso de un plastificante para mejorar la procesabilidad de la etilcelulosa o del primer derivado de celulosa. El plastificante puede ser también un surfactante no iónico, por ejemplo un surfactante no iónico seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos diacetilados, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, éteres de macrogol, estearato de macrogol 400, estearato de macrogol 2000, estearato de polioxietileno 50, ésteres de macrogol, cetomacrogol 1000, lauramacrogoles, nonoxinoles, octocinoles, tiloxapol, poloxámeros, alcoholes polivinílicos, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, tristearato de sorbitán y ésteres de sacarosa; nitrobenzoceno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo y ftalato de dioctilo.

[0142] Otros plastificantes adecuados aparecen en EP-B-0 746 310 a la cual se hace referencia.

Composición farmacéutica

[0143] Como se mencionó antes una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una composición matricial recubierta de la cual se libera el principio activo por un mecanismo de liberación de orden cero.

[0144] Una composición de acuerdo con la invención que contiene una sustancia farmacológica es típicamente para administración oral y puede estar en forma de un comprimido o una cápsula o como una forma farmacéutica múltiple. Debido a la posibilidad de controlar la velocidad de liberación del principio activo la composición se puede adaptar para la administración oral 1 a 6 veces al día, normalmente 1 a 4 veces al día como 1 a 3 veces, 1 a 2 veces o 1 vez al día. La tecnología también puede proporcionar composiciones para ser administradas solo 1 o 2 veces al día. En el presente contexto la expresión "una vez al día" significa que solo es necesario administrar la composición farmacéutica una vez en el día para obtener una respuesta terapéutica y/o profiláctica adecuada, sin embargo, cualquier administración puede comprender la coadministración de más de una unidad de la forma farmacéutica, como por ejemplo 2 a 4 unidades de la forma farmacéutica, si la cantidad de principio activo requerida no se puede formular en una única composición o si se prefiere en una composición de menor tamaño.

[0145] La dosis del principio activo depende de la sustancia particular, la edad, el peso, la afección etc. del humano o animal que va ser tratado con la composición, etc. Todos esos factores son bien conocidos por los expertos.

[0146] La liberación controlada del principio activo es causada por la erosión a una velocidad considerablemente constante de una superficie o superficies de la composición.

5 [0147] La velocidad a la cual se libera el principio activo desde la matriz es una velocidad predeterminada, es decir una velocidad que es controlable durante un determinado lapso de tiempo. La velocidad de liberación necesaria en cada caso particular puede depender entre otras cosas de la cantidad de principio activo a ser liberado para que ejerza el efecto deseado, así como de la dosis total de principio activo contenida en la matriz. Por consiguiente la sustancia de la cual está compuesta la matriz y la distribución del principio activo en la matriz puede seleccionarse de acuerdo con uno o más de esos criterios para asegurar el nivel deseado de liberación del principio activo.

10 [0148] Debido a la liberación controlada de principio activo obtenible desde la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una velocidad de liberación considerablemente constante del principio activo durante un lapso de tiempo específico, correspondiente a la dosis necesaria para el tratamiento en cuestión, de modo que se pueda prescindir del cumplimiento con pauta posológica estricta, que requiera por ejemplo la administración de un fármaco a intervalos fijos hasta varias veces al día.

15 [0149] Por otra parte, es posible incluir dos o más principios activos diferentes en la composición farmacéutica de la invención, y los dos o más principios activos diferentes se pueden adaptar para ser liberados a diferentes concentraciones y/o intervalos, facilitando a los pacientes el seguimiento de un régimen prescrito.

20 [0150] Otra ventaja adicional de la composición farmacéutica de la invención, comparada con otras composiciones de liberación controlada conocidas, es que puede ser producida por métodos relativamente simples y económicos.

25 [0151] Además, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención permite la incorporación de concentraciones altas del principio activo en relación con el tamaño del sistema de administración. Esto es obviamente una gran ventaja, fundamentalmente cuando la composición se va a usar para la administración de un principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo, puesto que permite la administración de la cantidad requerida de principio activo sin que el tamaño de la composición sea innecesariamente grande. Además, se pueden incorporar fácilmente en la composición de la invención principios activos moderadamente solubles o insolubles. Una composición de la invención se puede usar por lo tanto para la administración, por ejemplo, de polvos farmacéuticos moderadamente solubles o insolubles que de otro modo pueden ser difíciles de administrar.

30 [0152] Como se mencionó antes, la liberación del opioide desde la composición farmacéutica corresponde a una liberación considerablemente de orden cero determinada por una prueba de disolución *in vitro* de conformidad con la USP con o sin aplicación de dispositivos de inmersión. La liberación considerablemente de orden cero se obtiene durante un lapso de tiempo de al menos 1 hora tal como, por ejemplo de al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas o al menos 5 horas, o en un lapso de tiempo de al menos 5 horas tal como, por ejemplo al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas o al menos 10 horas.

Composiciones de morfina

[0153] En la sección experimental de este documento se proporcionan ejemplos sobre composiciones adecuadas que contienen morfina, que se basan en el concepto descrito aquí.

40 [0154] En una realización la invención proporciona una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso por erosión de al menos una superficie de la composición, donde la composición comprende

45 iii) una composición matricial que contiene a) un polímero o una mezcla de polímeros, donde el polímero comprende un polietilenglicol, un óxido de polietileno y/o un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

iv) un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en la una superficie de dicha matriz, donde el recubrimiento contiene

50 a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición, y al menos uno de

b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,

c) un plastificante, y

d) un relleno,

55 donde la composición matricial tiene forma semejante a un cono de modo que el área superficial expuesta al medio acuoso aumenta al menos durante la erosión inicial de la composición matricial; y la disolución del opioide - cuando se analiza en una prueba de disolución de conformidad con la USP 24, NF 19, (711), Disolución, aparato 2 equipado con una paleta; con o sin la aplicación de dispositivos de inmersión - produce una liberación de orden cero de al menos 80% del opioide contenido en la composición, y

60 aproximadamente 75% p/p del opioide se libera desde la composición en 4 a 10 horas,

[0155] Los polímeros especialmente adecuados son los de tipo poliál descrios en este documento tal como, por ejemplo polietilenglicol, un óxido de polietileno y/o un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno.

Los polímeros tienen un peso molecular de aproximadamente 20 000 Dalton, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 70 000 Dalton, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 600 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 500 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 400 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, entre aproximadamente 50 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, tal como, por ejemplo aproximadamente 35 000 Dalton, aproximadamente 50 000 Dalton, aproximadamente 75 000 Dalton, aproximadamente 100 000 Dalton, aproximadamente 150 000 Dalton, aproximadamente 200 000 Dalton, aproximadamente 250 000 Dalton, aproximadamente 300 000 Dalton o aproximadamente 400 000 Dalton.

10 **[0156]** A partir de los ejemplos parece que el empleo de PEO 200 000 produce una composición adecuada.

15 **[0157]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados también están descritos en este documento tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos o bases orgánicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, celulosa y derivados de celulosa. El ácido orgánico puede ser un ácido mono, di, oligo o policarboxílico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, etc.

20 **[0158]** A partir de los ejemplos parece que el empleo de manitol o una base como óxido de aluminio produce una composición adecuada.

25 **[0159]** Concordantemente, en una realización específica la invención se refiere a una composición farmacéutica en la cual la composición matricial comprende morfina, PEO 200 000 y manitol y/o óxido de aluminio. Las realizaciones preferidas surgen de los ejemplos; sin embargo los excipientes se usan generalmente en concentraciones entre 0 y 60%, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40%, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 30%, tal como entre 0.2 y 15%, preferentemente entre 0.5% y 10%. La cantidad real preferida en la composición para optimizar la función deseada de los excipientes depende de las propiedades de cada excipiente.

30 **[0160]** En una realización específica, una composición de acuerdo con la invención está como una forma farmacéutica unitaria por oposición a una composición de múltiples unidades. No obstante, según se describe a continuación también es posible proporcionar una composición de múltiples unidades.

Composición de múltiples unidades

35 **[0161]** La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede usar además en la preparación de una composición farmacéutica de múltiples unidades, por ejemplo en forma de una cápsula o un comprimido. Una composición farmacéutica de múltiples unidades es una composición que comprende una multiplicidad de unidades individuales de tal forma que las unidades individuales se tornarán disponibles en el momento de la desintegración de la composición, típicamente una cápsula o un comprimido, en el estómago de los humanos o los animales que ingieran dicha composición. Por lo tanto, en ese caso, al menos algunas de las unidades individuales en dicha composición farmacéutica de múltiples unidades consistirá en la composición de la invención, siendo las unidades individuales de un tamaño que permita incorporarlas en dicha composición.

Preparación

45 **[0162]** El sistema de administración así como la primera composición de la invención se pueden producir por diversos métodos que son conocidos en sí mismos en la industria farmacéutica o los cuales, por ejemplo, se usan en la producción de materiales a base de polímeros, dependiendo de la realización deseada y los materiales empleados en la composición en cuestión. Como se mencionó antes, una ventaja de la composición de acuerdo con la invención es que puede ser producida por métodos que son relativamente simples y económicos.

50 **[0163]** Una composición farmacéutica se puede producir, por ejemplo, mediante co-extrusión del recubrimiento con la composición matricial y el principio activo, extrusión y recubrimiento por inmersión, moldeo por inyección y recubrimiento por inmersión, o mediante extrusión o moldeo por inyección y recubrimiento por aspersión con solvente o inmersión.

[0164] Por más detalles se hace referencia a la sección experimental de este documento.

Método para controlar la liberación

55 **[0165]** Como se mencionó antes la interacción de controlar la liberación del principio activo a la luz de la concentración plasmática deseada y las propiedades farmacocinéticas del fármaco dadas es el factor más importante para optimizar el uso clínico de un fármaco. Resulta evidente a partir de los resultados clínicos y la interacción con la liberación altamente controlable demostrada aquí que se pueden lograr formulaciones superiores con la tecnología de la presente.

5 [0166] El control in vivo se puede escribir fácilmente mediante el % de concentración máxima en los diferentes momentos después de la dosificación en un estudio de dosis única. Vinculando la concentración en momentos específicos en relación con la concentración máxima, se excluyen las situaciones en las que la concentración alta tardía es predominantemente una función de la eliminación de la concentración alta máxima.

10 [0167] Según surge claramente de los resultados anteriores, la formulación de acuerdo con la presente invención muestra una curva plasmática capaz de dar lugar a una curva de estado estacionario considerablemente constante después de múltiples dosis. Esto es demostrado por el hecho de que el producto de acuerdo con la presente invención muestra una concentración máxima que es aproximadamente la mitad del 55% del producto de referencia (Estudio 3). El tiempo en el que la concentración es al menos la mitad de la concentración máxima ($C \geq 50\%$) es 80% mayor mediante el producto de acuerdo con la invención según se demuestra en el Estudio 2 y además, el tiempo en el que la concentración es al menos 75% del valor máximo es 92% del tiempo obtenido con el producto de referencia. En el Estudio 3 se observa que el tiempo en el que la concentración es al menos 50% de la concentración máxima es más de 15 100% mayor para la composición de acuerdo con la presente invención.

20 [0168] Resulta evidente a partir de estos valores que la liberación desde el producto de acuerdo con la presente invención no solo es mucho más controlada in vitro según se demuestra por una liberación de orden cero, sino que también muestra un alto grado de control in vivo.

25 [0169] Además la concentración hacia el final del intervalo de dosificación correspondiente a la hora 12 para un producto que se administra 2 veces al día es en realidad 15% mayor que para el producto de referencia en el presente estudio. Parece que la formulación también será adecuada para una administración una vez al día puesto que la concentración plasmática a la hora 24 es aproximadamente la mitad de la concentración máxima en tanto el producto de referencia a la hora 24 muestra una concentración menor de 15% de su concentración máxima.

30 [0170] En consecuencia, la presente invención proporciona un producto capaz de obtener una concentración plasmática estable según se demuestra por los parámetros farmacocinéticos de la dosis única en que la concentración 8 horas después de la administración es al menos 40% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos 50% y más preferentemente al menos 60% de la concentración máxima.

35 [0171] En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación en la que la concentración 10 horas después de la dosificación es al menos 40% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos 50% y más preferentemente al menos 60% de la concentración máxima.

40 [0172] Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación en la que la concentración 12 horas después de la dosificación es al menos 20% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos 30% y más preferentemente al menos 35% y más preferentemente aproximadamente 40% y aún más preferentemente al menos 40% de la concentración máxima.

45 [0173] Para un producto de una vez al día en el que se necesita una concentración plasmática importante a lo largo de todo el intervalo de dosificación, es importante que los parámetros farmacocinéticos de la dosis única demuestren un alto nivel de control de la liberación desde la forma farmacéutica según se probó con la presente invención.

50 [0174] Concordantemente también se da a conocer en este documento una formulación de una vez al día. Dicha formulación de la presente invención es una en la que la concentración plasmática es al menos 50% de la concentración máxima durante al menos 6 horas, preferentemente al menos 8 horas, más preferentemente durante al menos 9 horas y aún más preferentemente durante al menos 10 horas. En otra formulación preferida, una concentración de al menos 20% tal como al menos 25% y más preferentemente al menos 30% está presente a la hora 12 después de la administración. Para una formulación de una vez al día aún más preferida, la concentración es al menos 20% tal como al menos 25% y muy preferentemente al menos 30% tal como al menos 35% de la concentración máxima a la hora 18 después de la administración y aún más preferentemente una concentración de al menos 20% tal como al menos 25% tal como aproximadamente 30% de la concentración máxima está presente a la hora 24 después de la administración de una única dosis.

55 [0175] Se considera que las altas concentraciones descritas en este documento hacia las últimas 8 a 24 horas por una dosis única no es el resultado de un simple retraso en la liberación desde la formulación, sino obtenidas con una formulación en la que la concentración máxima se alcanza dentro de 1 a 10 horas, como dentro de 1.5 a 9 horas, más preferentemente dentro de 2 a 8 horas y aún más preferentemente dentro de 1.5 a 7 horas, tal como dentro 2 a 6 horas e incluso más preferentemente dentro de 2.5 a 5 horas del tiempo de administración para proporcionar al paciente suficiente alivio del dolor y simultáneamente evitar una elevada velocidad de absorción que produzca un máximo como curva de concentración plasmática.

60 [0176] Como se mencionó antes, la invención también se refiere a un método para controlar la liberación de un opioide desde una composición farmacéutica. Con este propósito todos los detalles y circunstancias descritos antes bajo el aspecto de la composición aplican *mutatis mutandi* al aspecto del método y a otros aspectos de la invención.

[0177] La invención se ilustra más detalladamente en las figuras y en los ejemplos no limitantes siguientes.

- 5 La figura 1A es un soporte de un cilindro adecuado para usar en la determinación de la velocidad de difusión y disolución. Un tapón a la derecha sella el soporte del cilindro, y se forma la capa expandida en el lado izquierdo del cilindro.
- La figura 1 B es una forma cónica adecuada para una composición opioide. Los valores adecuados son por ejemplo a = 3 mm, b = 4.5 mm, c = 1.5 mm y d = 9 mm; a = 3 mm, b = 4.6 mm, c = 2 mm y d = 9 mm; a = 2.3 mm, b = 5.3 mm, c = 1.5 mm y d = 7.5 mm; o a = 3.4 mm, b = 5.1 mm, c = 2 mm y d = 7.5 mm
- La figura 2 es el perfil de disolución de la composición del ejemplo 1.
- 10 La figura 3 (1 A, 1B, 2A y 2B) muestra los perfiles de disolución de las composiciones del ejemplo 2.
- La figura 4 muestra la concentración plasmática en función del perfil del tiempo para el estudio clínico en voluntarios sanos referido en el ejemplo 3.
- La figura 5 muestra la concentración plasmática en función del perfil del tiempo para el estudio clínico en fase II referido en el ejemplo 3.
- 15 La figura 6 muestra un diagrama calorimétrico diferencial de barrido de un producto de liberación controlada de acuerdo con la invención que contiene 17.5% de sulfato de morfina. El diagrama demuestra que no se detecta morfina cristalina por ese método.
- La figura 7 muestra una curva de disolución del lote 03-0005-66 por el método del canasto, 100 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, siendo la formulación un cono 1 de acuerdo con la tabla A. El tiempo de disolución es de 473 minutos para las dos curvas superiores.
- 20 **[0178]** La curva de disolución muestra un aumento en la liberación en el momento correspondiente al tiempo en que la erosión paso el área del cono (2 formulaciones no se movieron regularmente y fueron descartadas; lo mismo aplica a varios de los otros diagramas de disolución).
- La figura 8 muestra la misma formulación que la figura 7, sin embargo la disolución es el método de paleta, 100 rpm, la misma solución amortiguadora de pH 6.8. El tiempo de disolución es de 578 minutos.
- 25 La figura 9 muestra lo mismo que la figura 8 excepto que la velocidad de rotación es 50 rpm. El tiempo de disolución es de 573 minutos.
- La figura 10 muestra una curva de disolución del lote 03-0003-66 por el método de paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, la formulación es un cono 2 de acuerdo con la tabla A. El tiempo de disolución es de 594 minutos.
- 30 La figura 11 muestra una curva de disolución del lote 03-0003-66 por el método de paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, siendo la formulación un cono 3 de acuerdo con la tabla A. El tiempo de disolución es de 582 minutos.
- La figura 12 muestra una curva de disolución del lote 03-0003-66 por el método de paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, siendo la formulación un cono 4 de acuerdo con la tabla A. El tiempo de disolución es de 613 minutos.
- 35 La figura 13 muestra una curva de disolución del lote 03-0025-66 por el método del canasto, 100 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, siendo la formulación un cono 1 de acuerdo con la tabla A. El tiempo de disolución es de 495 minutos.
- 40 La figura 14 muestra una curva de disolución del lote 03-0026-66 por el método de paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8, la formulación tiene 9 mm de longitud sin cono y 150 mm². El tiempo de disolución es de 534 minutos.

La figura 15 muestra curvas de disolución para los conos 1 a 4 junto con una formulación redonda de 9 mm mediante el uso de dispositivos de inmersión en la prueba de disolución, como el uso de CAPWHT-02, un dispositivo de inmersión en espiral recubierto de 0.900.37 pulgadas de capacidad. El sinker se asegura a la formulación mediante el uso de un alambre. 50 rpm y solución amortiguadora de pH 6.8

5 La figura 16 muestra una gráfica lineal XY de la concentración plasmática media de morfina en función de las curvas de tiempo para el Estudio 2 luego de una dosis única de 1 x 30 mg de sulfato de morfina Egalet (formulación de prueba (A), lote 03-0005-066, forma de cono 1), o una dosis única de un comprimido 1 x 30 mg de MST Continus (formulación de referencia (B)) / Napp, Irlanda) en cada período del estudio (n=8).

10 La figura 17 muestra una gráfica lineal XY de la concentración plasmática de morfina en función de las curvas de tiempo para el Estudio 3 luego de una dosis única de 1 x 30 mg sulfato de morfina Egalet® de liberación controlada formulación de prueba (A), lote 03-0062-066, forma de cono 5 con ingesta y en ayunas), o una dosis única de un comprimido 1 x 30 mg de MST Continus® (formulación de referencia (B)).

15 La figura 18 muestra la concentración de morfina plasmática estacionaria/estable media de una dosis normalizada del producto comercial Kadian® (una vez al día) y una dosis equivalente de un comprimido de morfina de liberación controlada de 12 horas, que se administra dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas se normalizaron a 100 mg cada 24 horas, (n = 24). La fuente de la curva es el rótulo del producto comercial Kadian®.

La figura 19 muestra un perfil de disolución 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8 para un lote similar al de la figura 15, una formulación redonda de 9 mm sin cono. El sinker es un CAPWHT-02.

20 La figura 20 muestra la disolución desde el inicio y la estabilidad de 3 meses de lote usado en el Estudio clínico 2, 03-0005-066 Cav. 1. De la curva de base se identifican las velocidades de liberación siguiente: % liberado; tiempo en min; velocidad de liberación en min/%: 21%; 135 min; velocidad = 6.428571 - 42%; 255 min; velocidad = 6.071429 - 62%; 375 min; velocidad 0 6.048387 - 81%; 465 min; velocidad = 5.740741. Liberación total 570 minutos, que corresponden a 9.5 horas (disolución sin el uso de dispositivos de inmersión).

25 La figura 21 muestra la disolución para el lote 03-0067-066 (cono 5) similar al lote 03-0062-066 (estudio 3) con dispositivos de inmersión CAPWHT-02; el tiempo medio de disolución (100%) es de 458 min que corresponde a 7.6 horas.

Métodos

Estudios de difusión/disolución

30 **Método para la determinación de la velocidad de disolución de la matriz**

[0179] Una composición de acuerdo con la invención tiene propiedades que aseguran que la velocidad de difusión del agua dentro de la matriz polimérica se corresponde considerablemente con la velocidad de disolución de la composición matricial polimérica en el medio acuoso. A continuación se da un método simple para probar estas condiciones.

35 [0180] Los polímeros que son adecuados para usar de acuerdo con la presente invención y que son suficientemente hidrófilos son solubles en agua. Cuando entra en contacto con agua, un frente de agua afilado que avanza divide la matriz intacta y no penetrada de un frente expandido. En condiciones estacionarias, el polímero expandido y una alta concentración de polímero en solución forman una capa superficial de espesor constante.

40 [0181] De hecho, una vez que se definen las condiciones hidrodinámicas externas, se alcanza un estado estacionario en el que la velocidad de penetración del límite en movimiento iguala la velocidad la remoción del polímero en la superficie externa.

45 [0182] El lapso de tiempo hasta que se alcanza el estado casi estacionario se denomina tiempo de expansión. En el estado estacionario, la velocidad de disolución es constante y puede ser definida igualmente por la velocidad del frente del polímero en retracción o por la velocidad del frente que separa el penetrado puro y la subcapa disolvente líquida. Por lo tanto, ambos frentes se sincronizan.

50 [0183] Cuando la velocidad de disolución iguala la velocidad de penetración (es decir la velocidad de difusión) se debe observar una capa superficial de espesor constante. La evolución de la capa disolvente durante el acondicionamiento del agua debe reflejar las diferentes características de disolución de los materiales empleados. El espesor de la capa superficial se mide como una función del tiempo.

[0184] Para medir las velocidades de difusión del agua, las muestras se pueden preparar en forma de cilindros que se ajustan al soporte de la muestra (por ejemplo 2 mm, 4 mm, 6 mm, 7.5 mm y 12 mm de largo y preferentemente con la misma forma y volumen que la forma farmacéutica deseada). El soporte de la muestra se prepara con vidrio transparente en forma tubular y con marcas distinguibles que indiquen una distancia específica.

[0185] La prueba procede de la manera siguiente: colocar 1 cilindro incorporado en el tubo de vidrio en un recipiente - opcionalmente con un colorante soluble en agua (p. ej. Cu^{2+}) - y el cilindro/tubo de vidrio se coloca en un aparato de disolución p. ej. de acuerdo con la monografía: USP 24, páginas 1941-1950 (véase Fig. 1 A). Empleando el método de la USP es posible determinar la velocidad de difusión así como la velocidad de disolución en el mismo experimento. Los iones de cobre son de color azul por lo tanto son detectables visualmente y debido a la escala métrica del tubo, se puede calcular la velocidad de difusión (la unidad es longitud/tiempo). La velocidad de disolución se determina midiendo la cantidad de sustancia (p. ej. principio activo) liberada y midiendo simultáneamente la longitud de la composición matricial que ha sido erosionada. Por lo tanto, la velocidad de disolución también está en unidades longitud/tiempo. Como el perfil de disolución se puede obtener fácilmente de los datos medidos, una manera simple de determinar si la liberación es de orden cero es investigar el perfil de disolución y ver si hay linealidad presente.

[0186] Se provee de agitación, y se mide la longitud del frente de la matriz a intervalos de tiempo deseados como una función del tiempo. La medición puede ser una identificación visual simple de las marcas sobre el tubo de vidrio. Para la prueba comparativa, se usa el mismo conjunto de condiciones de prueba.

[0187] Cuando la velocidad de disolución iguala la velocidad de penetración se observa una capa superficial de espesor constante. Las diferentes capas disolventes en las diferentes matrices obtenidas durante el contacto con el agua, reflejan las diferentes características de disolución de la matriz. Después se compara el espesor de la capa superficial como una función del tiempo. El medio acuoso específico se puede seleccionar individualmente.

Prueba de disolución

[0188] Las pruebas de disolución se llevaron a cabo de conformidad con la USP 24, NF 19, (711), Disolución, Aparato 2 equipado con una paleta. El medio de disolución fue ácido clorhídrico 0.1 N durante los primeros 120 min, que después fue sustituido por una solución amortiguadora de pH 6.8. El volumen del medio de disolución fue de 1000 ml y la velocidad de rotación de la paleta fue de 120 rpm durante los primeros 120 min y después de 50 rpm. Se extrajeron muestras a intervalos de tiempo adecuados y se analizaron para determinar el contenido de opioide por medio de espectrometría UV a una longitud de onda de 284 nm.

Ejemplos

[0189] A continuación se describe un método general para la preparación de una composición de liberación controlada.

Preparación de la composición matricial

[0190] Se carga una cantidad exacta del polímero (es decir en los ejemplos siguientes: el óxido de polietileno) en una mezcladora MTI seguido de una cantidad exacta del principio activo y del excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, si los hubiera. La mezcla se realiza a 2000/1800 rpm, y durante un lapso de tiempo entre 8 min y 20 min. Al comienzo de la mezcla la temperatura es de aproximadamente 19 °C y la temperatura final de la mezcla es de aproximadamente 40-48 °C. Después la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y está pronta para ser introducida en una máquina de moldeo por inyección.

[0191] Cuando se incluye TPGS en la composición, el TPGS y el PEO se mezclan previamente agregando TPGS fundido al PEO seguido de la mezcla en un mortero con mano.

Preparación de la composición de recubrimiento

[0192] La composición de recubrimiento se preparó agregando primero la etilcelulosa después el alcohol cetosteárico y finalmente el dióxido de titanio a una mezcladora MTI a una temperatura de aproximadamente 21 °C. Después de mezclar durante casi 9 min a 1000 rpm (l: 0.9 A) se detuvo la mezcladora (temperatura aproximadamente 46 °C) y el material adherido se incorporó manualmente a la mezcla. La mezcla se dejó enfriar durante aproximadamente 10 minutos. Después se finalizó el mezclado con una mezcla breve a alta velocidad para reducir al mínimo la formación de grumos. Después la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego de lo cual tuvo una consistencia adecuada para ser introducida en una máquina de moldeo por inyección.

Ejemplo de composición de recubrimiento

Lote: 58-014-01-013

[0193]

%	Lote	Material	Cantidad (g)	Peso (g)	Paso
79	991207-A	Ethocel	632	632	1
20	990426-B	Alcohol cetilestearílico	160	160.1	2
1	97051301	TiO ₂	8	8.0	3
100		total	800	800.1	

5 **[0194]** Las formas farmacéuticas finales se pueden preparar según dos métodos diferentes.

[0195] En un método, el recubrimiento y la matriz se moldean individualmente seguido de la incorporación del cilindro de matriz moldeado en el recubrimiento moldeado. La máquina moldeadora usada es una Arburg Allrounder 220 S 250/60.

10 **[0196]** En el segundo método, el recubrimiento y la matriz se moldean en un proceso en el que el recubrimiento se moldea en un primer paso y la matriz se moldea directamente dentro del recubrimiento en un segundo paso. La máquina moldeadora usada es una Arburg Allrounder 420 V 800-60/35.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 **Preparación de una composición de liberación controlada que contiene morfina de acuerdo con la invención**

[0197] Se preparó una composición (lote N° 01-0112-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes:

Matriz

Óxido de polietileno 200 000	83.5% p/p
Sulfato de morfina	16.5% p/p

20 **[0198]** El recubrimiento y la matriz se prepararon según se describe antes. La composición tenía 9 mm de longitud y superficie con forma elíptica.

[0199] La composición se sometió a la prueba de disolución descrita antes. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Tiempo (horas)	% p/p de liberación de sulfato de morfina desde la composición
1	19.48
2	33.64
3	44.22
4	55.59
5	70.11
6	80.70
7	91.30
8	96.65

25 El resultado también se muestra en la figura 2 y la liberación corresponde a una liberación de orden cero.

Ejemplo 2

Preparación de composiciones que contienen morfina de acuerdo con la invención

[0200] En la tabla siguiente se dan detalles sobre la composición de 4 composiciones de morfina diferentes. El contenido de sulfato de morfina en todas las composiciones corresponde a 30 mg de sulfato de morfina. Los volúmenes de las diferentes composiciones fue el mismo, mientras que el diámetro de la superficie del extremo abierto varió.

Nº	Longitud/mm	Composición (% p/p)				
		PEO 200 000	Sulfato de morfina	TPGS	AlO ₂ , 3H ₂ O	Manitol
1B	7.5; Elipse ^a	76.5	18.7	2.5	2.3	
2B	12; redonda ^b	68.7	18.7	2.6		10.0
2A	9; redonda ^c	69.9	17.5	2.6		10.0
1A	9; redonda ^d	77.3	17.9	2.5	2.4	
a		150		mm ³ /20		mm ²
b		137	mm ³ /diámetro		5	mm
c		150		mm ³ /16.67		mm ²
d	150 mm ³ /16.67 mm ²					

5

[0201] Concordantemente, realizaciones interesantes de acuerdo con la invención son composiciones que contienen

- i) Morfina (p. ej. como sulfato de morfina) 10-30% p/p tal como, p. ej., entre 15 y 25% p/p o entre 15 y 20% p/p,
- ii) PEO 200 000 50-90% p/p tal como, p. ej., entre aproximadamente 60 y aproximadamente 85% p/p, entre aproximadamente 70 y aproximadamente 85% p/p o entre aproximadamente 75 y aproximadamente 80% p/p,
- iii) TPGS 0 a 5% p/p tal como, p. ej., entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 3% p/p,
- iv) Óxido de aluminio 0 a 5% p/p tal como, p. ej. entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3% p/p, y
- v) Manitol 0 a 20% p/p tal como, p. ej., entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15% p/p.

10

[0202] Todas las composiciones demostraron 6 meses de estabilidad en condiciones aceleradas a 40 °C/75% de HR y 12 meses de estabilidad a 25 °C/75% de HR. En todas las composiciones cada impureza individual estuvo por debajo de 0.1 % p/p.

15

[0203] A continuación se proporciona los datos para los perfiles de disolución de cada composición: Composición 2A (véase fig. 3-2A):

20

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0,0	-0.36	
1.0	23.45	20.0
2.0	41.3	35.2
3.0	59.5	50.7
4.0	75.93	64.7
5.0	90.83	77.4
6.0	107.34	91.5
6.5	113.26	96.6
7.0	116.67	99.4
7.5	117.24	100
8.0	117.28	100

Composición 2B (véase fig. 3-2B):

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0.0	-0.48	
1.0	19.22	16.9
2.0	34.44	30.0

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
3.0	44.3	39.0
4.0	55.52	48.8
5.0	66.13	58.2
6.0	76.93	67.7
7.0	87.19	76.7
8.0	98.11	86.3
9.0	109.04	96.0
9.5	111.26	97.8
10.0	112.63	99.1
10.5	113.48	100
11.0	113.66	100

Composición 1B (véase fig. 3-1 B)

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0.0	-0.47	
1.0	30.15	23.7
2.0	55.72	43.9
3.0	77.54	61.1
4.0	97.55	76.8
5.0	117.57	92.6
5.5	124.77	98.2
6.0	126.89	100
6.5	126.93	100

5 Composición 1A (véase fig. 3-1A)

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0.0	-0.423	
1.0	23.17	19.3
2.0	40.47	33.8
3.0	53.27	44.4
4.0	67.13	56.0
5.0	80.67	67.3
6.0	101.23	84.4
7.0	108.16	90.2
7.5	114.53	95.6
8.0	119.78	100

[0204] Los resultados muestran que el uso de manitol u óxido de aluminio como ADD conduce a la liberación de sulfato de morfina de orden cero deseada desde una composición de acuerdo con la invención. Las composiciones mencionadas antes se sometieron a un estudio clínico. El estudio clínico se refiere en el ejemplo siguiente.

Ejemplo 3**Estudio piloto farmacocinético, con dosis única, aleatorizado, cruzado, sobre cuatro composiciones de morfina diferentes de acuerdo con la invención**

5 [0205] Los objetivos fueron estudiar las farmacocinéticas de la morfina luego de la administración de cuatro composiciones de morfina diferentes de acuerdo con la invención. Las composiciones tenían diferentes forma, tamaño y ADD empleados para permitir que los perfiles de disolución de orden cero fueran diferentes (manitol e hidróxido de aluminio, respectivamente).

10 [0206] Se incluyeron en el estudio 16 voluntarios de sexo masculino sanos entre 20 y 40 años de edad que habían dado su consentimiento informado por escrito.

15 [0207] Los voluntarios fueron sometidos a revisión médica hasta 3 semanas antes del inicio. El primer tratamiento se administró en la visita inicial y el segundo tratamiento se administró después de 2 semanas de reposo farmacológico. Las visitas de seguimiento tuvieron lugar 30 días después del segundo periodo del estudio.

[0208] Las composiciones analizadas fueron las descritas antes en el ejemplo 2. La dosis administrada corresponde a 30 mg de sulfato de morfina.

20 [0209] Los resultados del estudio se muestran en la Fig. 4. En la figura 4 también se incluyen los datos para una composición comparativa, Dolcontin. Los resultados indican que la forma al igual que el tamaño de la composición son importantes.

25 [0210] También se realizó otro estudio clínico con un estudio de fase II, abierto, prospectivo, controlado, en pacientes con dolor crónico. El estudio incluyó 13 pacientes con dolor crónico juzgado por alguna razón por el investigador como estable y necesitado de analgésicos opioides. Se analizó y se comparó una composición de acuerdo con la invención con una composición comercial que contenía morfina, Dolcontin. El total de sulfato de morfina liberado desde la composición de acuerdo con la invención fue de aproximadamente 20 mg (la dosis en Dolcontin fue de 30 mg). Aunque hubo una diferencia en la cantidad administrada, resultó evidente a partir del estudio que el efecto terapéutico de una composición de acuerdo con la invención no fue diferente del de Dolcontin, es decir una reducción en la dosis total se puede lograr mediante el uso de una composición de liberación de orden cero. Por otra parte, los efectos adversos referidos fueron menos en comparación con la composición de Dolcontin, muy probablemente debido a la menor cantidad sulfato de morfina administrada. Otra característica interesante es que durante el estudio se permitió medicación de rescate y no hubo diferencias en la ingesta de medicación de rescate entre los pacientes tratados con Dolcontin o con la composición de acuerdo con la invención. La figura 5 muestra la concentración plasmática en función de los perfiles de tiempo del estudio.

35

Ejemplo 4

[0211] Se preparó una composición (lote N° 03-0003-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

Matriz	% p/p
PEO 200 000 LF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

40

Ejemplo 5

[0212] Se preparó una composición (lote N° 03-0004-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

Matriz	% p/p
PEO 200 000 LF	84.70%
Manitol	12.1%

Matriz	% p/p
TPGS	3.2%

Ejemplo 6

[0213] Se preparó una composición (lote N° 03-0005-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

5

Matriz	% p/p
PEO 200 000 LF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

Ejemplo 7

[0214] Se preparó una composición (lote N° 03-0007-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

10

Matriz	% p/p
PEO 200 000 LF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

Ejemplo 8

[0215] Se preparó una composición (lote N° 03-0008-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

15

Matriz	% p/p
PEO 200 000 LF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

Ejemplo 9

[0216] Se preparó una composición (lote N° 03-0023-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

20

Matriz	% p/p
PEO 200 000 NF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%

Matriz	% p/p
TPGS	2.6%

Ejemplo 10

[0217] Se preparó una composición (lote N° 03-0024-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

5

Matriz	% p/p
PEO 200 000 NF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

Ejemplo 11

[0218] Se preparó una composición (lote N° 03-0025-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

10

Matriz	% p/p
PEO 200 000 NF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

Ejemplo 12

[0219] Se preparó una composición (lote N° 03-0026-066) de acuerdo con la invención a partir de los ingredientes siguientes.

15

Matriz	% p/p
PEO 200 000 NF	69.90%
Sulfato de morfina pentahidrato	17.5%
Manitol	10%
TPGS	2.6%

[0220] La forma de la composición fue 9 mm sin cono.

Ejemplo 13

[0221] Se analizaron cuatro diseños diferentes para aumentar la velocidad de disolución en las últimas horas en comparación con las horas iniciales a fin de contrarrestar la absorción muy rápida y rápida de la morfina en los pacientes y por consiguiente disminuir el máximo inicial en la concentración de morfina. Las composiciones analizadas fueron las de los ejemplos 4, 6, 11 y 12. El cono 1 se analiza en un ensayo clínico piloto de farmacocinética similar al descrito antes.

20

[0222] La tabla A muestra las dimensiones específicas de las formulaciones de acuerdo con la invención, en las que un extremo de la forma tubular tiene configuración de cono y las dimensiones de acuerdo con la figura 1 B y como se indica a continuación:

25

Tabla A (consulte la figura 1B)

D mm	B mm	A mm	C mm	Volumen mm ²	Forma de cono
D 9.00	B 4.89	A 3.00	C 3.00	150.00	1
D 10.00	B 4.63	A 3.00	C 3.50	150.00	2
D 10.00	B 4.63	A 3.50	C 4.85	150.00	3
D 11.00	B 4.29	A 3.50	C 3.50	150.00	4
D 9.00	B 4.81	A 3.50	C 3.00	150.00	5

[0223] Las curvas de disolución correspondientes para los conos 1 a 4 aparecen en las figuras 7 a 13. La figura 15 muestra las curvas de disolución correspondientes para los conos 1 a 4 junto con una formulación redonda de 9 mm, mediante el uso de dispositivos de inmersión en la prueba de disolución.

5

Ejemplo 14

Estudio clínico 2

[0224] Objetivo: comparar el perfil farmacocinético del sulfato de morfina Egalet[®] 30 mg con el del producto de referencia, MST Continus[®] comprimidos de 30 mg, en voluntarios de sexo masculino sanos. Diseño del estudio: un estudio con dosis única, aleatorizado, cruzado, en voluntarios de sexo masculino sanos.

10

[0225] Fármaco de prueba sulfato de morfina Egalet[®] 30 mg, formulación de liberación controlada,

[0226] 1 x 30 mg, lote 03-0005-066 (ejemplo 6, cono 1). Fármaco de referencia: MST Continus[®], comprimido de 30 mg, 1 x 30 mg, lote 110881. La prueba de para determinar el contenido de los fármacos de prueba y de referencia luego de la finalización del estudio clínico y el informe del estudio demostraron que el contenido del fármaco de prueba fue 12% menor que el del fármaco de referencia. El resultado no fue corregido por esa diferencia en la tabla B.

15

[0227] Métodos estadísticos: se calcularon estadísticas descriptivas para cada variable de la manera siguiente: media aritmética, media geométrica, desviación estándar, coeficiente de variación, mínimo absoluto, máximo y mediana. Los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de prueba y de referencia se compararon a través de la comparación de estadísticas descriptivas. Los datos se presentan con CL de 90% y CV intra-individual.

20

Tabla B

Resultados: Morfina						
Farmacocinética:						
Tabla 1: Resumen de las estadísticas prueba A vs referencia B						
Variable	Media aritmética		Desviación estándar		Rango	
	Prueba	Ref.	Prueba	Ref.	Prueba	Ref.
AUC _{0-∞}	434.27	333.90	238.07	173.15	173.59 799.13	160.41 641.08
AUC ₀₋₁₂ (nmol/L.h)	111.94	189.26	75.58	110.72	60.63 289.82	93.22 416.11
AUC ₀₋₂₄ (nmol/L.h)	185.90	238.72	111.31	127.43	101.35 441.54	121.94 486.81
AUC ₀₋₃₂ (nmol/L.h)	236.01	265.94	137.81	136.83	131.43 542.66	142.39 531.92
C _{máx} (nmol/L)	15.90	32.45	8.31	19.67	8.44 33.70	14.40 71.80
C _{12h} (nmol/L)	6.95	6.16	5.33	3.94	3.26- 19.30	2.12- 12.70
C _{av(0-12)} (nmol/L)	9.33	15.77	6.30	9.23	5.05 24.15	7.77 34.68
t _{máx} (nmol/L)	3.50	2.13	1.31	1.36	2.0 - 5.0	1.0 - 5.0

Resultados: Morfina							
Farmacocinética:							
Tabla 1: Resumen de las estadísticas prueba A vs referencia B							
Variable	Media aritmética		Desviación estándar		Rango		
	Prueba	Ref.	Prueba	Ref.	Prueba	Ref.	
C ≥50%	10.60	5.84	4.50	2.33	5.97 19.80	- 3.14 10.29	-
C ≥75%	2.67	3,18	1.02	1.72	1.68 4.72	- 1.09 5.42	-
t _{1/2} (h)	28.38	17.78	13.98	11.68	8.71 49.56	- 6.88 38.40	-
MRT (h)	42.07	20.82	18.70	10.70	17.56 71.64	- 9.78 39.01	-
K _{el} (h ⁻¹)	0.0319	0.0543	0.0209	0.0292	0.0140- 0.0796	0.0181- 0.1007	-
% Residual	42.71	19.04	16.10	12.91	13.30 63.98	- 4.02 37.94	-
Tabla 2: Límites de confianza, estimaciones puntuales y CV prueba A vs referencia B							
Variable	Media geométrica		Estimación puntual	Límites de confianza de 90%	CV intra-sujeto	CV inter-sujetos	
	Prueba	Ref.					
AUC _{0-∞}	380.01	300.16	126.60%	100.14% 160.07%	- 24.50%	54.07%	
AUC ₀₋₁₂ (nmol/L.h)	97.52	166.57	58.54%	52.03% 65.87%	- 12.18%	66.34%	
AUC ₀₋₂₄ (nmol/L.h)	165.63	213.74	77.49%	68.30% 87.92%	- 13.05%	55.94%	
AUC ₀₋₃₂ (nmol/L.h)	210.26	240.11	87.57%	79.39% 96.59%	- 10.12%	53.22%	
C _{máx} (nmol/L)	14.39	28.38	50.71%	42.34% 60.74%	- 18.73%	69.94%	
C _{12h} (nmol/L)	5.82	5.04	115.64%	82.40% 162.29%	- 35.97%	69.36%	
C _{av(0-12)} (nmol/L)	8.12	13.88	58.52%	52.02% 65.84%	- 12.18%	66.35%	
t _{max} (nmol/L)	3.28	1.82	+1.25 (158.82%)	h -0.5 h a +3.0 h (76.47% -241.18%)	-	52.29%	
C ≥50%	9.87	5.47	180.48%	108.31%- 300.76%	- 56.41%	51.65%	
C ≥75%	2.52	2.71	92.90%	55.90% 154.38%	- 56.07%	47.52%	
t _{1/2} (h)	25.14	14.90	168.81%	96.48% 295.36%	- 62.70%	58.92%	
MRT (h)	38.50	18.74	205.46%	132.35% 318.96%	- 47.69%	58.38%	
K _{el} (h ⁻¹)	0.0276	0.0465	59.24%	33.86% 103.65%	- 62.70%	62.90%	

[0228] Seguridad: se registraron 6 eventos adversos leves en tres voluntarios. Tres EA estuvieron posiblemente o

probablemente relacionado con la medicación del estudio y de esos 3 EA, 1 probablemente y 1 posiblemente estuvieron relacionados con la formulación de referencia MST Continus y 1 posible EA estuvo relacionado con el producto de prueba.

5 **[0229]** Las curvas plasmáticas medias del estudio 2 se muestran en la figura 16.

Ejemplo 15

10 **[0230]** Para mejorar aún más el perfil plasmático obtenido en el estudio 2, se hizo una corrección geométrica a la forma de la formulación. La corrección apuntaba a una disminución en la liberación inicial desde la formulación puesto que la velocidad de absorción in vitro de la morfina es muy rápida en el estómago y la parte superior del intestino. Concordantemente, a partir de la información del perfil de disolución y la concentración plasmática in vivo correspondiente, de la formulación observada en el estudio 2, parece deseable disminuir la liberación inicial y aumentar la liberación hacia el final del período de liberación. Esto se obtuvo mediante ajuste a la medida de la geometría disminuyendo el diámetro mayor de 4.89 a 4.81 mm y aumentando el diámetro menor de 3 a 3.5 mm. La longitud del cono se mantuvo en 3 mm, y la longitud total de la formulación se mantuvo en 9 mm. Se usó una matriz similar a la del lote 03-0005-066.

Ejemplo 16

Estudio clínico 3

20 **[0231]** Objetivo: comparar el perfil farmacocinético del sulfato de morfina Egalet® 30 mg, con ingesta y en ayunas, con el del producto de referencia MST Continus® comprimidos de 30 mg, en voluntarios sanos.

25 **[0232]** Diseño del estudio: un estudio farmacocinético con dosis única, aleatorizado, con dos tratamientos, cruzado, tres períodos, en voluntarios de sexo masculino sanos.

30 **[0233]** Fármaco de prueba sulfato de morfina Egalet® 30 mg formulación de liberación controlada, 1 x 30 mg, lote 03-0062-066.

[0234] Fármaco de referencia: MST Continus®, comprimido recubierto con película de 30 mg, 1 x 30 mg,

[0235] Los resultados obtenidos se muestran en las tablas siguientes

Estudio 3	<u>Conc. máx:</u>
Egalet (30 mg) en ayunas	Media 18.31125
datos para 0-36 horas:	Desviación estándar 9.56966
<u>nmol/L</u>	Mediana 17.00000
<u>minutos</u>	Varianza 91.57841
	Media geométrica = $\exp(2.81505161) = 16.69$
<u>T máx:</u>	<u>AUCM</u>
Media 226.0417	Media 13792170
Desviación estándar 139.71228	Desviación estándar 5910802
Mediana 180.0000	Mediana 12418610
Varianza 19520	Varianza 3.49376E13
	Media geométrica = $\exp(16.3723464) = 12894353$
<u>AUCT:</u>	<u>MRT</u>
Media 15537.12	Media 888.1877
Desviación estándar 6425	Desviación estándar 77.52388
Media geométrica = $\exp(9.58681953) = 14571$	Mediana 888.9335
	Varianza 6010
	Media geométrica = $\exp(6.78552683) = 885$

Estudio 3		<u>Conc. máx:</u>						
Estudio 3		<u>AUCt</u>						
Egalet (30 mg) con ingesta:		Media 16197.57						
datos para 0-36 horas:		Desviación estándar 7188						
<u>nmol/L</u>		Mediana 13545.78						
<u>minutos</u>		Varianza 51671134						
		Media geométrica = $\exp(9.61546345) = 14994$						
<u>Conc. máx</u>		<u>MRT</u>						
Media 17.89167		Media 877.8806						
Desviación estándar 7.52664		Desviación estándar 64.15725						
Mediana 15.60000		Mediana 874.8590						
Varianza 56.65036		Varianza 4116						
Media geométrica = $\exp(2.80673198) = 16.6$		Media geométrica = $\exp(6.77499572) = 876$						
<u>AUCM</u>		<u>T máx</u>						
Media 14279619.2		Media 335.2500						
Suma de observaciones 342710860		Desviación estándar 236.42762						
Media geométrica = $\exp(16.3904592) = 13129865$		Mediana 300.0000						
Estudio 3		<u>AUCt</u>						
MST Continus (30 mg):		Media 15771.56						
datos para 0-36 horas:		Desviación estándar 5573						
<u>nmol/L</u>		Mediana 13463.49						
<u>minutos</u>		Varianza 31058523						
		Media geométrica = $\exp(9.61720701) = 15021$						
<u>Conc. máx</u>		<u>T máx</u>						
Media 33.44167		Media 130.0000						
Desviación estándar 12.94009		Desviación estándar 52.08688						
Mediana 30.70000		Mediana 120.0000						
Varianza 167.44601		Varianza 2713						
Media geométrica = $\exp(3.4451475) = 31.3$								
<u>AUMC</u>		<u>MRT</u>						
Media 9638437		Media 615.6140						
Desviación estándar 3586698		Desviación estándar 71.48470						
Mediana 8648532		Mediana 630.5723						
Varianza 1.28644E13		Varianza 5110						
Media geométrica = $\exp(16.0333294) = 9187000$		Media geométrica = $\exp(6.41612235) = 611$						
Estudio 3	Conc máx de la curva* h = 5	Conc, h = 10 nmol/L	Conc, h = 12 nmol/L	Conc, h = 16 nmol/L	Conc, h = 24 nmol/L	Cmáx media, nmol/L	Tmáx, h	
Tratamiento								
A; prueba ayunas en	14.43	6.48583	7.46125	6.60708	6.09333	18.31	3.8	

Estudio 3		<u>AUCt</u>					
A; % de C _{máx} media		35%	41%	36%	33%		
A; % de la curva C _{máx} media		45%	52%	46%	42%		
B; prueba con ingesta	15.36	8.19958	8.92417	9.97750	5.50292	17.89167	5.6
A; % de C _{máx} media		46%	50%	56%	31%		
B; % de la curva C _{máx}		53%	58%	56%	36%		
C; referencia MST Continus		5.71375	5.08292	4.19208	3.54261	30.70000	2.2
C; % de C _{máx} media		19%	17%	14%	12%		

*para el tratamiento A y B se realizó basándose en la C_{máx} individual media así como para C_{máx} de los valores de la curva media (Fig 17) para la posible comparación con otros tratamientos en los que no se dispone de C_{máx} media. Se observa que los valores cuando se los compara con la curva de C_{máx} son considerablemente mayores que cuando se los compara con C_{máx} media

[0236] MP-EG-001: morfina total:

Resumen de la duración en minutos por encima de 33% de C_{máx} **Egalet en ayunas**

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
1234.6 (20.6 h)	1143.3	361.0	742.9	1800.7	2131.8

5

Egalet con ingesta

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
1255.1 (20.9 h)	1274.1	365.8	851.0	1661.9	2094.8

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
386.3 (6.4 h)	396.8	261.3	340.7	423.4	478.9

10 Resumen de la duración en minutos por encima de 50% de C_{máx} **Egalet en ayunas**

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
551.4 (9.2 h)	434.8	106.0	315.0	681.1	2111.3

Egalet con ingesta

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
681.4 (11.3 h)	617.8	233.9	370.5	946.5	1233.7

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
272.5 (4.5 h)	274.4	136.8	241.0	301.8	404.4

15

Resumen de la duración en minutos por encima de 75% de C_{máx} **Egalet en ayunas**

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
219.8	159.0	47.3	92.2	227.6	1155.5

(3.6)

Egalet con ingesta

ES 2 360 102 T3

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
236.1 (3.9 h)	211.9	49.6	113.9	320.4	747.5

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
164.7 (2.7 h)	174.8	64.4	109.9	212.6	282.3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso por erosión de al menos una superficie de la composición, donde la composición comprende
- 5 i) una composición matricial que contiene a) un polímero o una mezcla de polímeros, donde el polímero comprende un polietilenglicol, un óxido de polietileno y/o un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- 10 ii) un recubrimiento que tiene al menos un orificio en exposición en la una superficie de dicha matriz, donde el recubrimiento contiene
- a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es considerablemente insoluble en el medio acuoso en el cual se va a usar la composición,
- b) y al menos uno de
- 15 b) un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- c) un plastificante, y
- d) un relleno,
- donde la composición matricial tiene forma semejante a un cono de modo que el área superficial expuesta al medio acuoso aumenta al menos durante la erosión inicial de la composición matricial; y la disolución del opioide - cuando se analiza en una prueba de disolución de conformidad con la USP 24, NF 19, (711), Disolución, aparato 2 equipado con una paleta; con o sin la aplicación de dispositivos de inmersión - produce una liberación de orden cero de al menos 80% del opioide contenido en la composición, y
- 20 aproximadamente 75% p/p del opioide se libera desde la composición en 4 a 10 horas.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el área superficial expuesta aumenta durante la primera 0.5 hora tal como, por ejemplo, durante la primera 1 hora, durante las primeras 1.5 horas, durante las primeras 2 horas, durante las primeras 3 horas, durante las primeras 5 horas o durante las primeras 6 horas.
- 25
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el aumento en el área superficial se relaciona con un aumento del diámetro del área superficial de al menos un área superficial expuesta en el momento de la erosión de esa superficie, y la relación entre el diámetro mayor y el menor disminuye entre aproximadamente 2.5 y 1 durante la erosión, tal como entre aproximadamente 2 y 1, tal como entre aproximadamente 1.8 y 1, tal como entre aproximadamente 1.6 y 1, tal como entre aproximadamente 1.5 y 1, tal como entre aproximadamente 1.4 y 1 tal como entre aproximadamente 1.3 y 1, tal como entre aproximadamente 1.2 y 1.
- 30
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración plasmática media 8 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 40% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, como, por ejemplo, al menos 50% o al menos 60% de la concentración máxima media.
- 35
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración plasmática media 10 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 35% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos 40% o al menos 50% de la concentración máxima media.
- 40
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración plasmática media 12 horas después de la administración oral a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 25% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos aproximadamente 45% de la concentración máxima media.
- 45
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración una o dos veces al día.
- 50
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración una vez al día.
- 55
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 33% de la concentración máxima media durante al menos 15 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 17 horas, durante al menos 19 horas o durante al menos 20 horas.
- 60
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 50% de la concentración máxima media durante al menos 6 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 8 horas, durante al menos 9 horas, durante al menos 10 horas o durante al menos 11 horas.
- 65
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la

concentración plasmática media después de la administración oral de una dosis única a al menos 6 humanos adultos sanos es al menos 75% de la concentración máxima media durante al menos 3 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 3.3 horas, durante al menos 3.5 horas, durante al menos 3.7 horas o durante al menos 3.9 horas.

5 **12.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la concentración plasmática media 12 horas después de la administración oral de una dosis única es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25% o al menos 30% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 18 horas después de la administración oral es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25%, al menos 30% o al menos 35% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 24 horas después de la administración oral es al menos 20% tal como, por ejemplo, al menos 25% o al menos aproximadamente 30% de la concentración máxima media.

15 **13.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, cetobemidona, levorlorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, morfina-6-glucurónido, morfina-3-glucurónido, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol y sus sales complejos, solvatos o anhidratos farmacéuticamente aceptables; y mezclas de estos.

25 **14.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el opioide es morfina, morfina 6-glucurónido, morfina 3-glucurónido o sus mezclas.

30 **15.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el principio activo es un polvo farmacéuticamente activo.

35 **16.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el polvo tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 0.1 µm y aproximadamente 500 µm, típicamente entre aproximadamente 0.5 µm y aproximadamente 300 µm, más típicamente entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 200 µm, especialmente entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 100 µm.

40 **17.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el opioide está presente en la composición matricial en una concentración entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 98% p/p tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 90% p/p, a lo sumo aproximadamente 85% p/p, a lo sumo aproximadamente 80% p/p, a lo sumo aproximadamente 75% p/p, a lo sumo aproximadamente 70% p/p, a lo sumo aproximadamente 65% p/p o a lo sumo aproximadamente 60% p/p.

45 **18.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que aproximadamente 50% p/p del opioide se libera desde la composición en 3 a 5 horas según se mide por la prueba de disolución descrita en este documento.

50 **19.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paletas, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8 sin dispositivos de inmersión) - libera al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide en un período entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo entre aproximadamente 7 y 8 horas o aproximadamente 7.5 horas después de comenzar la prueba.

55 **20.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paletas, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8 con dispositivos de inmersión) - libera al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide en un período entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8 horas tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y 7 horas o aproximadamente 6 horas después de comenzar la prueba.

60 **21.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 30% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total de opioide - entonces se libera entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40% p/p, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% o aproximadamente 23 a 27% p/p.

- 5 **22.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 50% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total del opioide - entonces se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60% tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% p/p o aproximadamente 42 a 47% p/p.
- 10 **23.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide para que cuando se alcanza el 60% del tiempo necesario para liberar al menos aproximadamente 80% p/p de la cantidad total del opioide - entonces se libera entre aproximadamente 30% y aproximadamente 80% p/p tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 40% y aproximadamente 70% p/p, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60% o aproximadamente 52 a 58% p/p.
- 15 **24.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición - cuando se analiza en un sistema de disolución *in vitro* de conformidad con la USP (paleta, 50 rpm, solución amortiguadora de pH 6.8) - libera el opioide de la manera siguiente:
- 20 dentro de las primeras 2 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30% p/p del opioide.
dentro de las primeras 5 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 25% y aproximadamente 80% p/p del opioide.
dentro de las primeras 7 horas después de comenzar la prueba se libera entre aproximadamente 40% y
25 aproximadamente 100% p/p del opioide.
- 25.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición tiene un patrón de disolución que se asemeja al de la figura 21 de este documento, habiendo sido analizada la composición en condiciones similares.
- 30 **26.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la composición matricial tiene una forma seleccionada entre las formas definidas en la tabla A de este documento.
- 35 **27.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la forma corresponde a un cono 1 o 5 de la tabla A de este documento.
- 28.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el óxido de polietileno tiene un peso molecular entre aproximadamente 20 000 Dalton, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 70 000 Dalton, entre aproximadamente 20 000 y aproximadamente 600 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 500 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 400 000 Dalton, entre aproximadamente 35 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, entre aproximadamente 50 000 y aproximadamente 300 000 Dalton, tal como, por ejemplo aproximadamente 35 000 Dalton, aproximadamente 50 000 Dalton, aproximadamente 75 000 Dalton, aproximadamente 100 000 Dalton, aproximadamente 150 000 Dalton, aproximadamente 200 000 Dalton, aproximadamente 250 000 Dalton, aproximadamente 300 000 Dalton o aproximadamente 400 000 Dalton.
- 40 **29.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la que el copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno contiene hasta aproximadamente 30% p/p del bloque basado en óxido de propileno, y tiene un peso molecular de aproximadamente 5000 Dalton, típicamente aproximadamente 5000 a aproximadamente 30 000 Dalton tal como, por ejemplo entre aproximadamente 8000 y aproximadamente 15 000 Dalton.
- 45 **30.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la matriz contiene un polímero que tiene un punto de fusión entre aproximadamente 20 y 120 °C tal como, por ejemplo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 °C o entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80 °C.
- 50 **31.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polímero es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de al menos 100 000 Dalton y a lo sumo 300 000 Dalton.
- 55 **32.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición matricial contiene PEO 200 000 NF y/o PEO 200 000 LF.
- 60 **33.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la matriz contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 **34.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos o bases orgánicos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, celulosa y derivados de celulosa.
- 10 **35.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, donde el ácido orgánico es un ácido mono, di, oligo, policarboxílico o aminoácidos tales como, por ejemplo ácido acético, ácido etanoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico, ácido pirúvico, ácido aspártico y ácido glutámico.
- 15 **36.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, donde el ácido inorgánico es pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tal como orto o meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- 37.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que los compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.
- 20 **38.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que las bases orgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2-ciclohexenona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilenamina, tris (hidroximetil)aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina e hidrazina.
- 25 **39.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que las bases inorgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en óxido de aluminio que incluye óxido de aluminio trihidrato, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH.
- 30 **40.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico, es por ejemplo una sal de un metal alcalino o una sal de un metal alcalinotérreo incluidas fosfato de sodio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido disódico, fosfato de potasio, fosfato ácido de potasio, fosfato dibásico de potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, gluconato de cinc, sulfato de cinc.
- 35 **41.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que la sal inorgánica es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio o cloruro de magnesio.
- 40 **42.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, inositol, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, fructosa, lactosa, sacarosa, y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, amilopectina, pectina, almidón, almidón sódico, caolín, bentonita, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrosa, molasas, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, croscarmelosa, gomas y agar.
- 45 **43.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que contiene además un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, ajustadores del pH, ajustadores de la viscosidad, agentes para aumentar o disminuir la solubilidad, agentes osmóticamente activos y solventes.
- 50 **44.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos un opioide tiene una solubilidad de a lo sumo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua, a temperatura ambiente.
- 60 **45.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 41, en la que la composición matricial contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene una solubilidad de al menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo al menos aproximadamente 3 mg/ml, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 25 mg/ml o al menos aproximadamente 50 mg/ml en agua, a temperatura ambiente.
- 65

- 5 **46.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, en la que el al menos un opioide tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 20 mg/ml, al menos aproximadamente 50 mg/ml o al menos aproximadamente 100 mg/ml en agua, a temperatura ambiente.
- 10 **47.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 46, en la que la composición matricial contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene una solubilidad de a lo sumo aproximadamente 3 mg/ml/ ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.1 mg/ml, a lo sumo aproximadamente 0.05 mg/ml tal como, por ejemplo a lo sumo aproximadamente 0.001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.
- 15 **48.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que en el medio acuoso en el cual se usa la composición, el recubrimiento no se desmenuza ni erosiona completamente antes de que la matriz se haya erosionado completamente.
- 20 **49.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho primer derivado de celulosa es un éter de celulosa al cual, cuando se calienta, se le puede dar forma por moldeo o extrusión, que incluye moldeo por inyección, moldeo por soplado y moldeo por compresión.
- 25 **50.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 49 en la cual el éter de celulosa comprende al menos una etilcelulosa.
- 30 **51.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 en la cual dicho primer derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, propionato de celulosa y nitrato de celulosa.
- 35 **52.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la cual dicho segundo derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa.
- 40 **53.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 52 en la cual dicha sal de carboximetilcelulosa se selecciona del grupo que consiste en sales de metales alcalinos y alcalinotérreos.
- 45 **54.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual dicho plastificante se selecciona del grupo que consiste en ésteres fosfato; ésteres ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y sus ésteres con polietilenglicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y sus éteres con polietilenglicol, glicerina o azúcares; aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados; nitrobenzeno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo y ftalato de diocilo.
- 50 **55.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 54 en la cual dicho alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y alcohol miristílico.
- 55 **56.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la cual dicho plastificante es un surfactante no iónico.
- 60 **57.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición matricial no contiene monoestearato de polietilenglicol 2000 ni monoestearato de polietilenglicol 400.
- 65 **58.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que está presente el excipiente farmacéuticamente aceptable y se selecciona entre manitol, xilitol, sorbitol e inositol.
- 59.** Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 58, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un óxido de aluminio.
- 60.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene PEO 200 000 como polímero y manitol y/o óxido de aluminio como excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 61.** El uso de una composición, como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor sensible a un opioide.
- 62.** El uso de acuerdo con la reivindicación 61, donde la cantidad de opioide en una base diaria suficiente para tratar el dolor en el paciente es menor que la cantidad de opioide suficiente para tratar el dolor en una medida semejante mediante el uso de una composición de liberación inmediata.
- 63.** El uso de acuerdo con la reivindicación 62, en que el grado de tratamiento del dolor se mide por el uso de una

escala de puntuación verbal de 4 puntos (VRSpi) en la que 0 = ningún dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, 3 = dolor intenso.

5 **64.** El uso de acuerdo con la reivindicación 61, en la que el tratamiento se asocia con menos efectos secundarios en comparación con un tratamiento con una cantidad similar de opioide en una composición de liberación inmediata.

10 **65.** El uso de acuerdo con la reivindicación 64, en la que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en sedación, náuseas, mareos, vértigo, estreñimiento crónico, retención de orina, prurito, transpiración, boca seca y dolor intercurrente.

15 **66.** Una composición farmacéutica, como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, para utilizar como un medicamento.

20 **67.** Una composición farmacéutica, como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, para tratar a un paciente que sufre de dolor sensible a un opioide.

25 **68.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 67, donde la cantidad de opioide en una base diaria suficiente para tratar el dolor en el paciente es menor que la cantidad de opioide suficiente para tratar el dolor en una medida semejante mediante el uso de una composición de liberación inmediata.

30 **69.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68, en que el grado de tratamiento del dolor se mide por el uso de una escala de puntuación verbal de 4 puntos (VRSpi) en la que 0 = ningún dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, 3 = dolor intenso.

35 **70.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en la que el tratamiento se asocia con menos efectos secundarios en comparación con un tratamiento con una cantidad similar de opioide en una composición de liberación inmediata.

40 **71.** Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 70, en la que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en sedación, náuseas, mareos, vértigo, estreñimiento crónico, retención de orina, prurito, transpiración, boca seca y dolor intercurrente.

Figuras

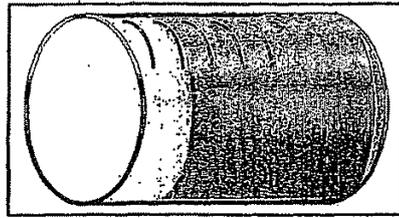


Fig. 1A

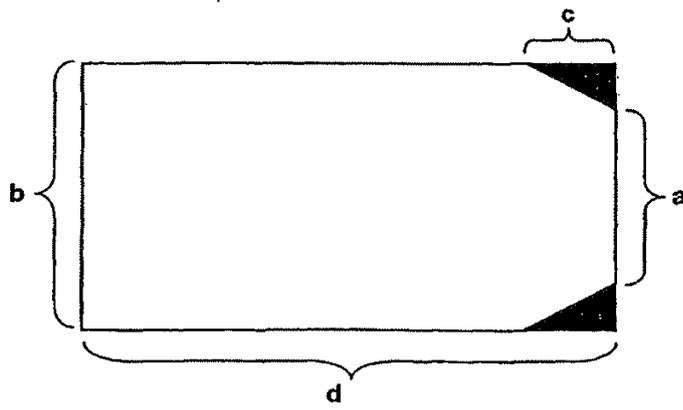


Fig. 1B

Fig. 1

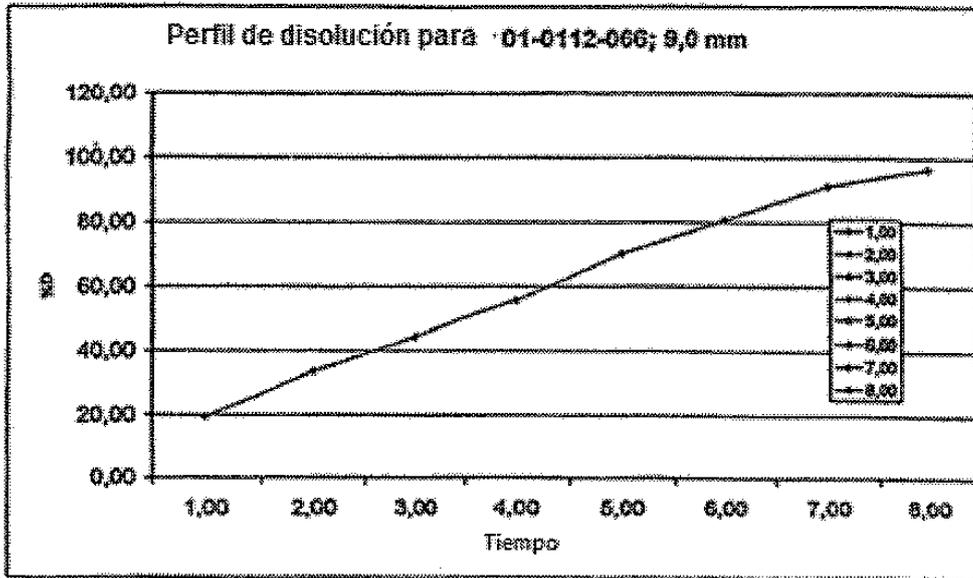


Fig. 2

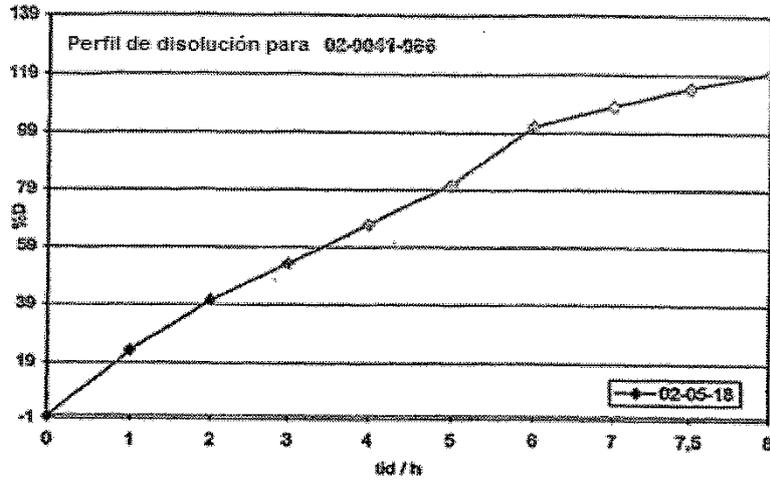


Fig. 3-1 A

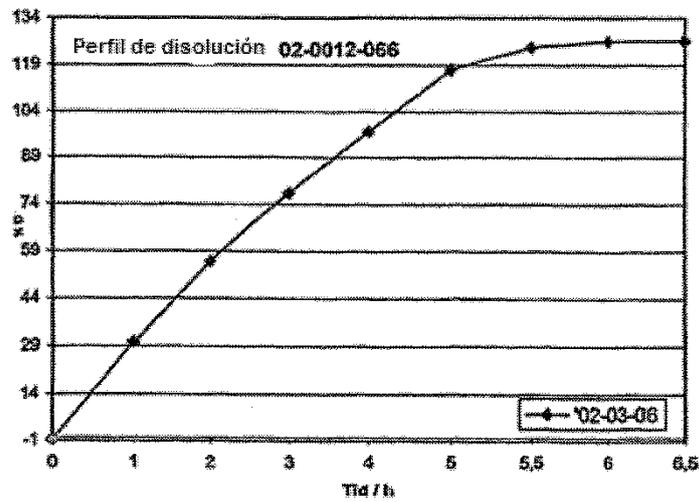


Fig. 3-1 B

Fig. 3

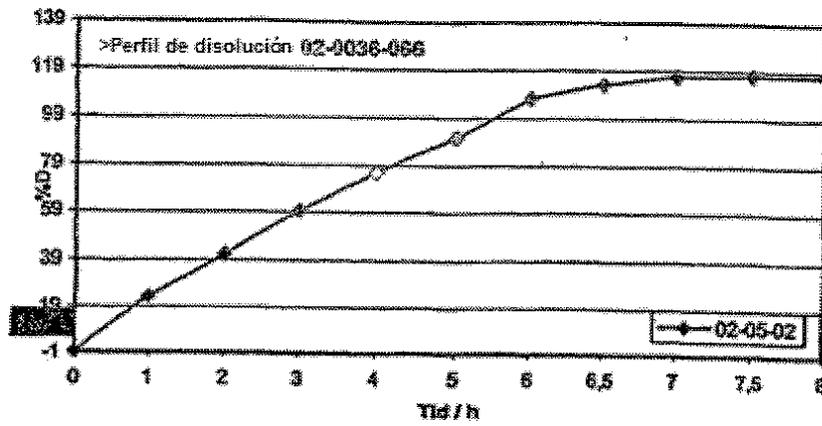


Fig 3-2A

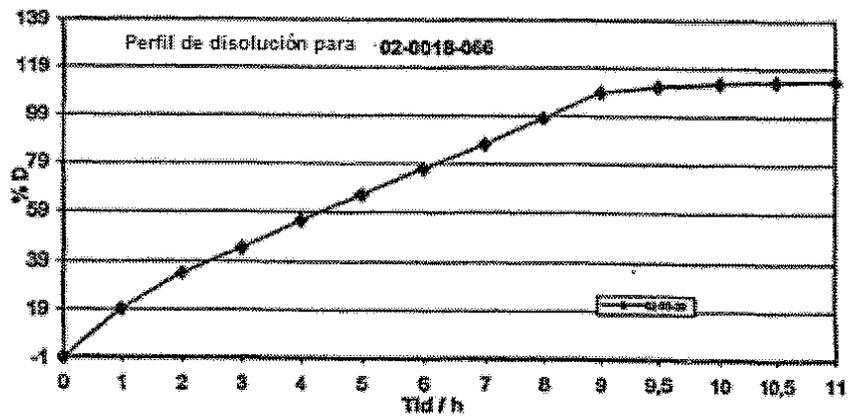


Fig 3-2B

Fig. 3

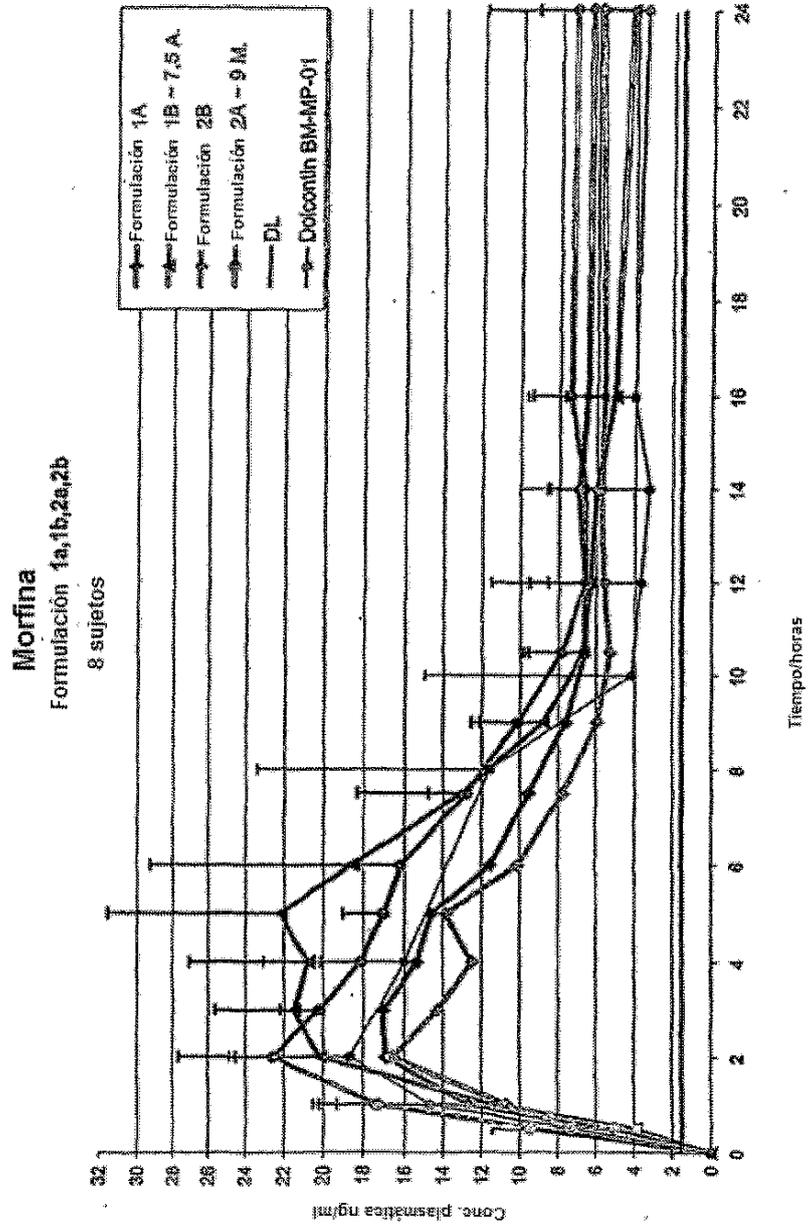


Fig. 4

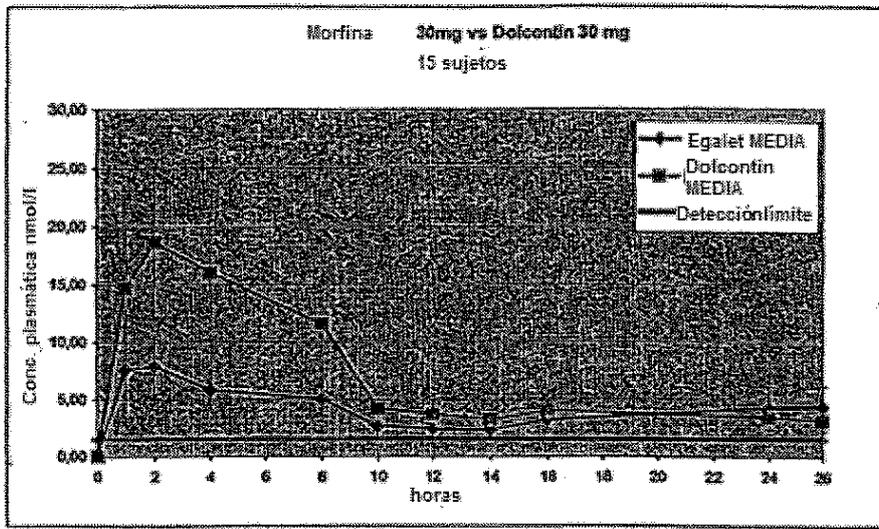


Fig. 5

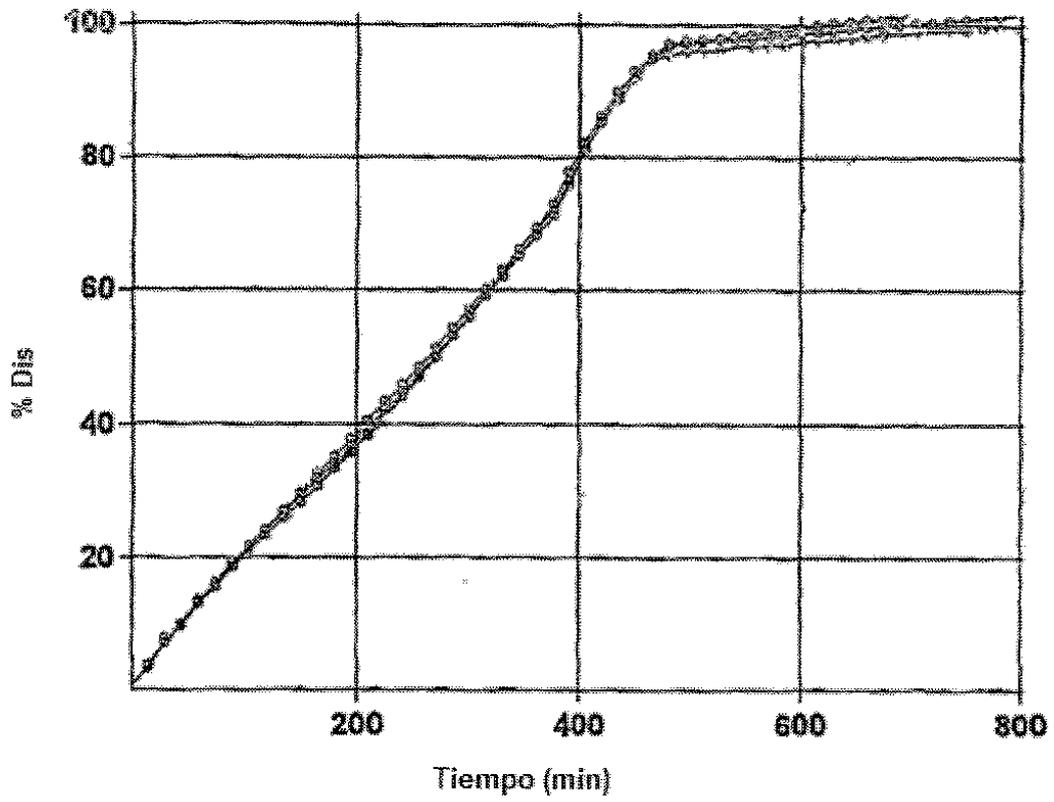


Fig. 7

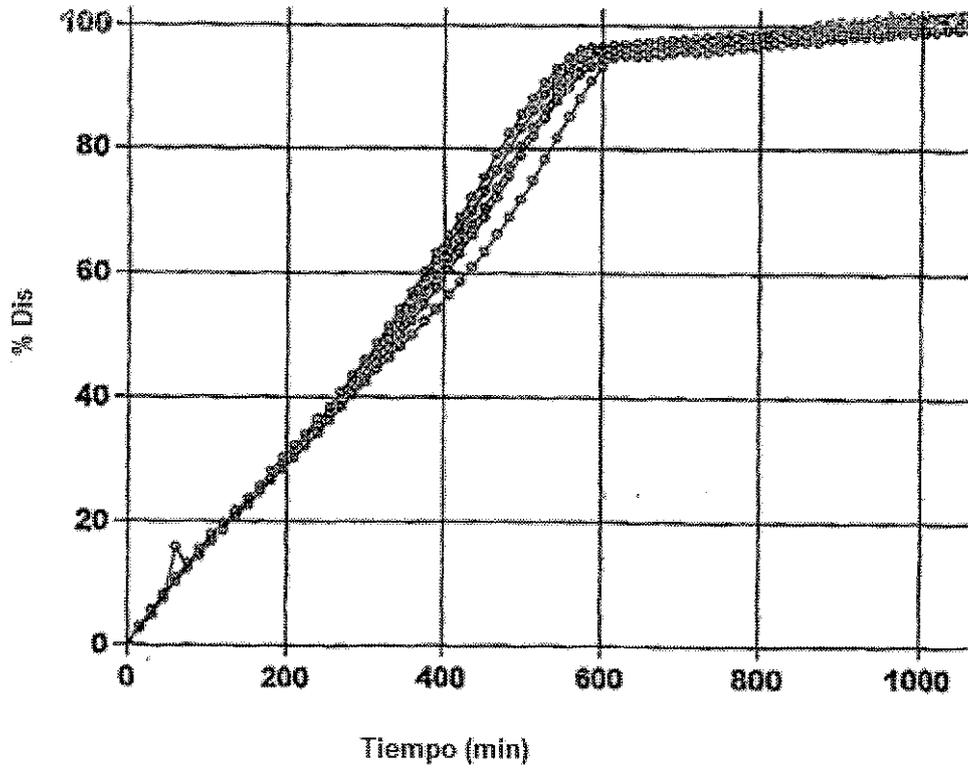


Fig. 8

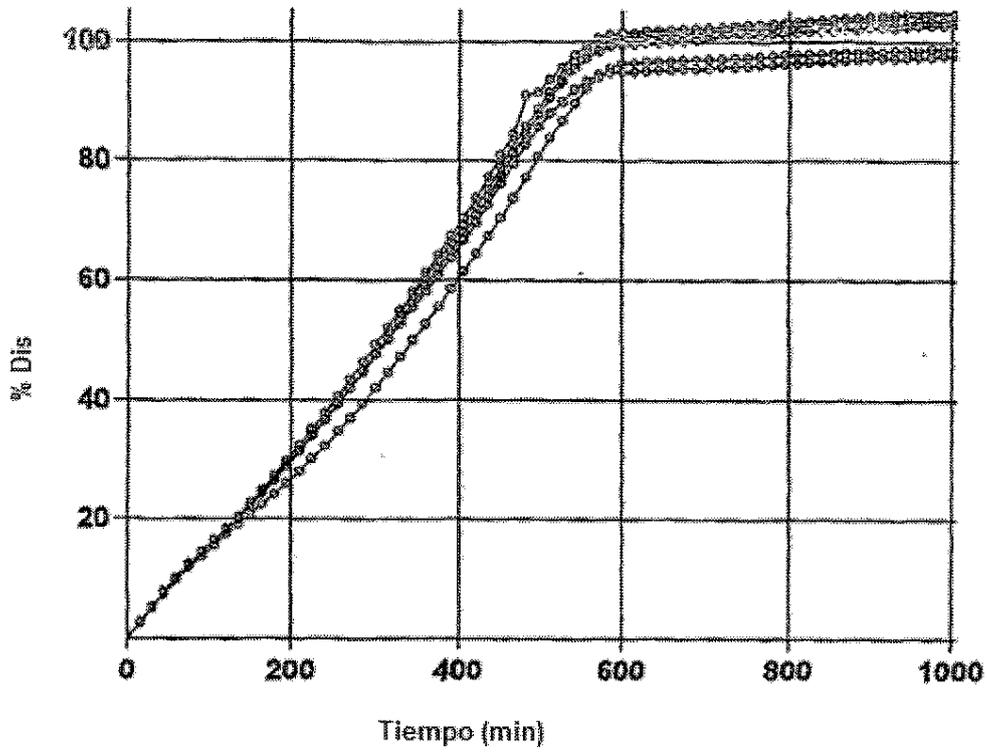


Fig. 9

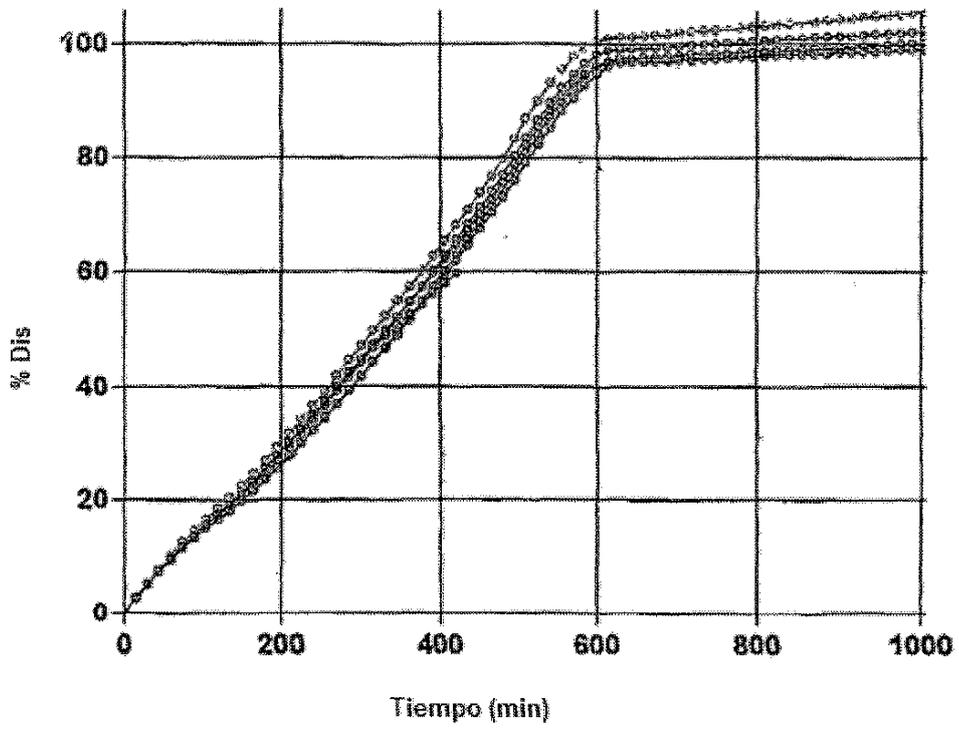


Fig. 10

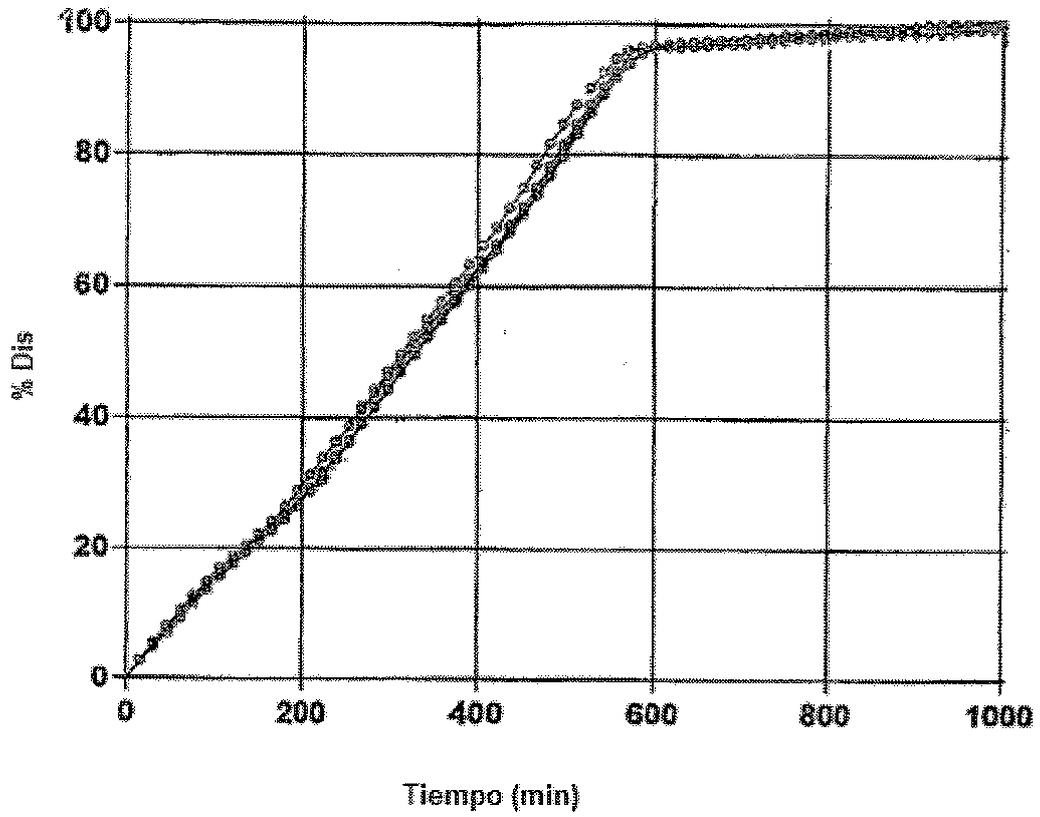


Fig. 11

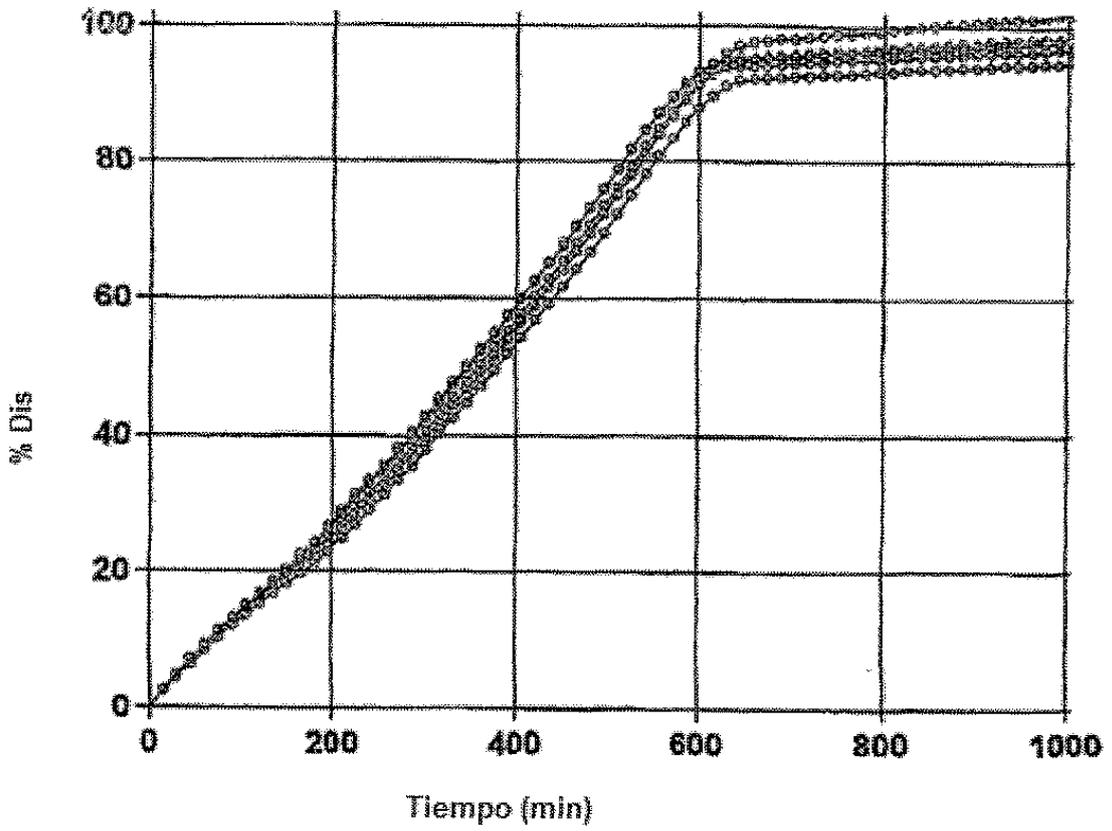


Fig. 12

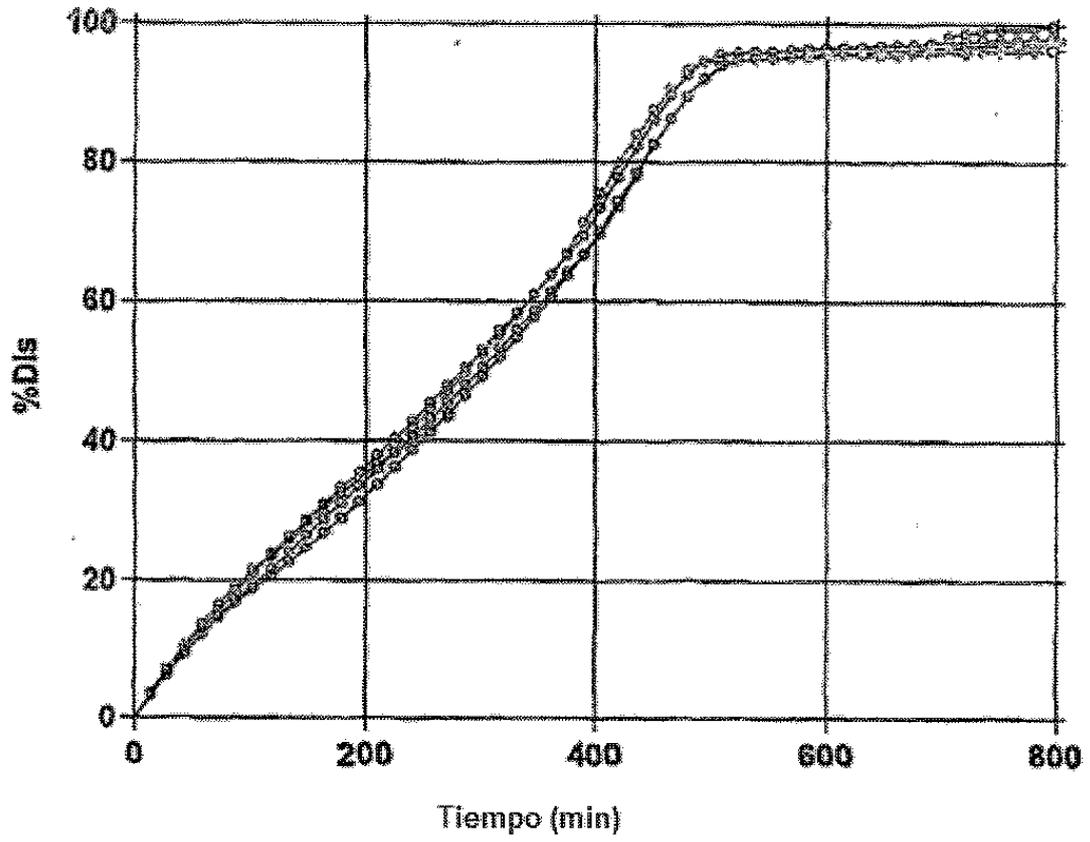


Fig. 13

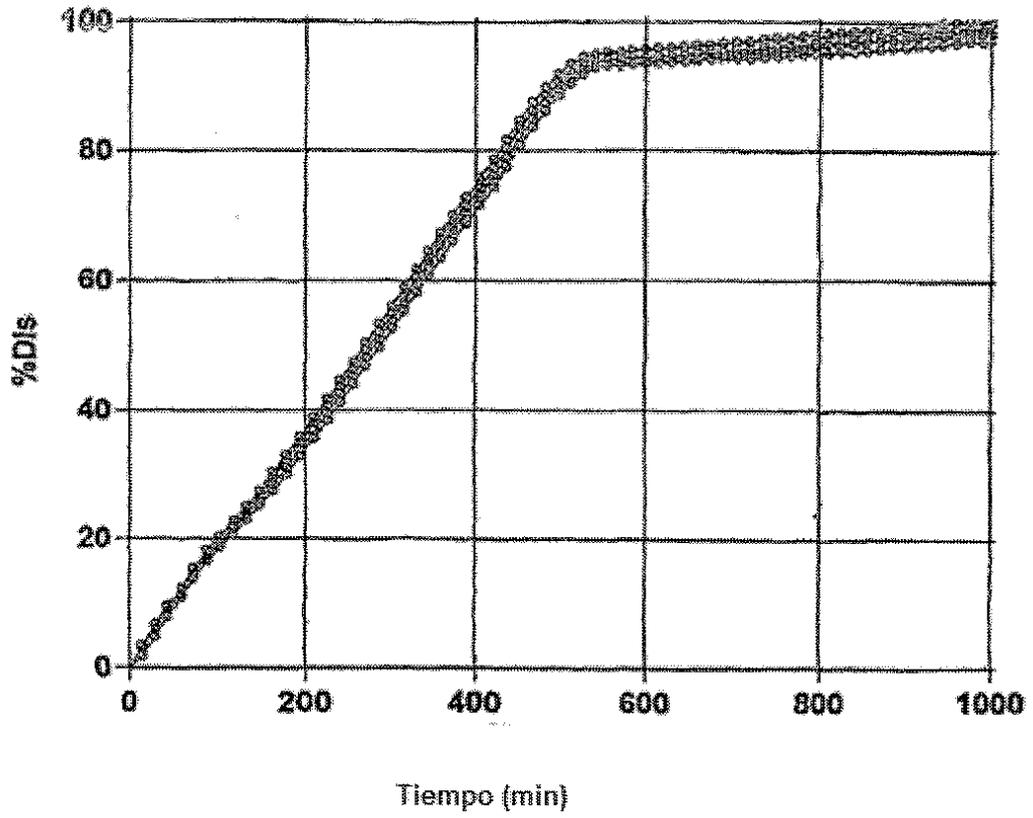


Fig. 14

Disolución con disp. de inmersión forma redonda, 9 mm (curva superior)
y 4 formas de cono diferentes (curvas inferiores)

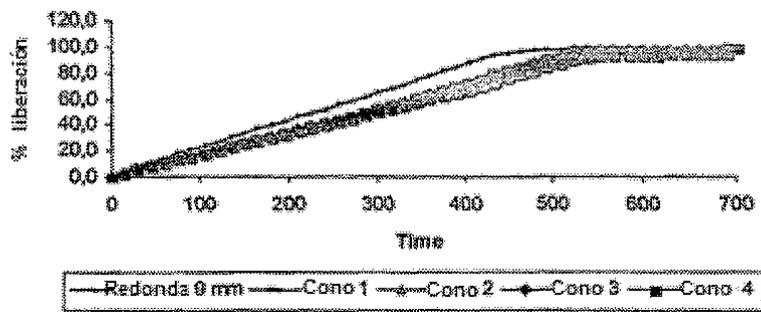


Fig. 15

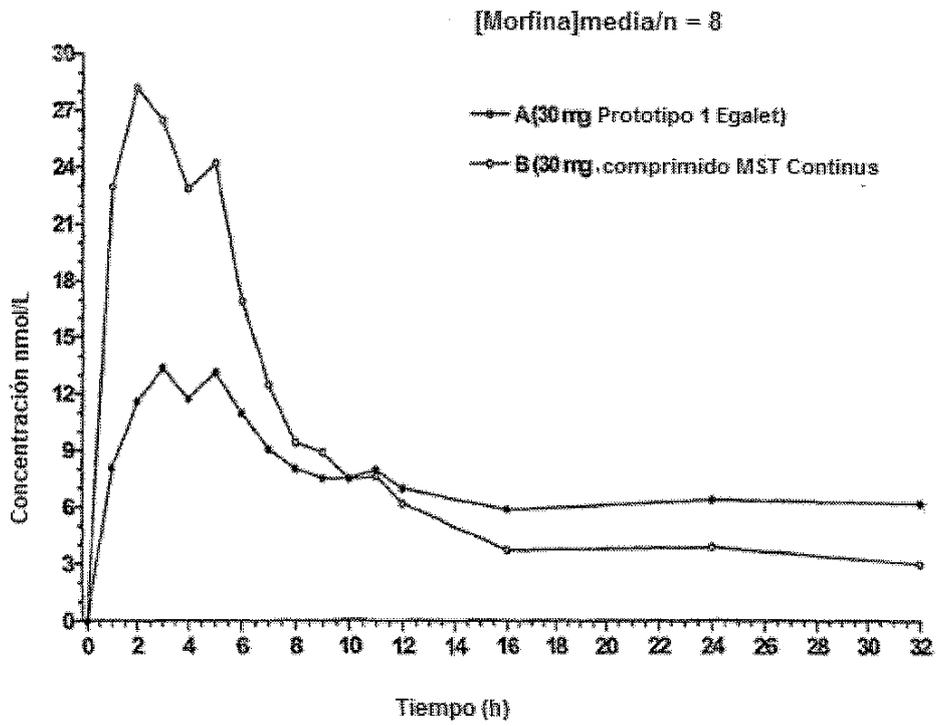


Fig. 16

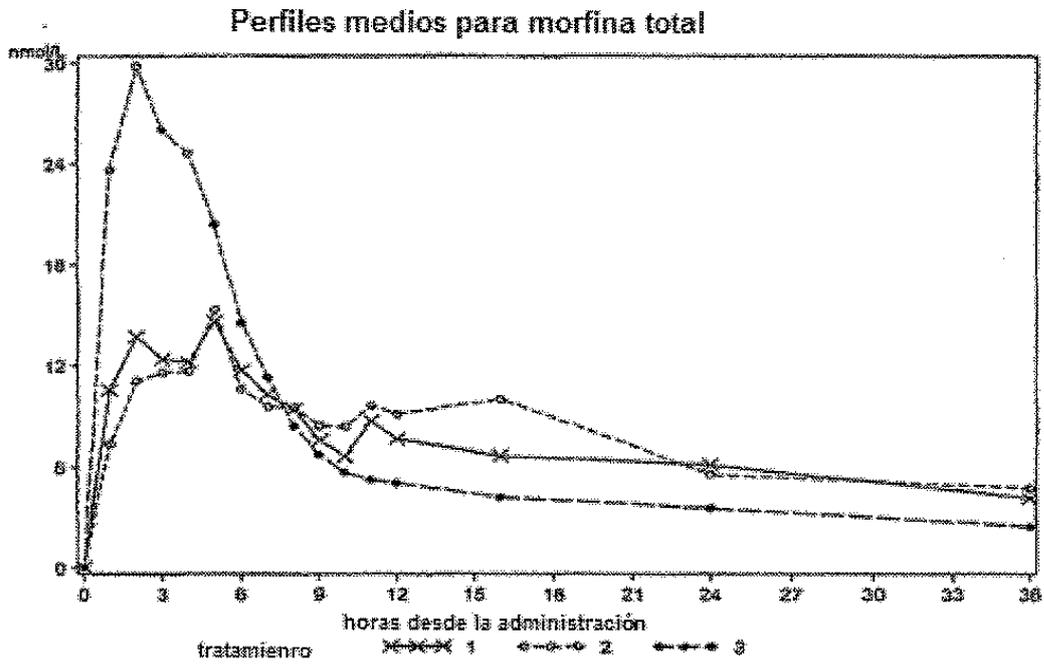


Fig. 17

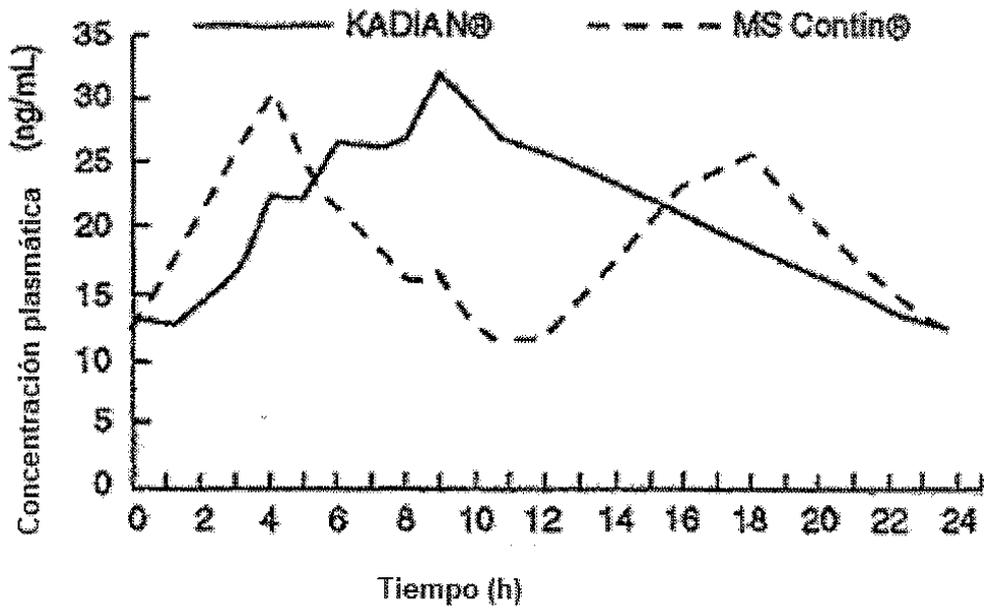


Fig. 18

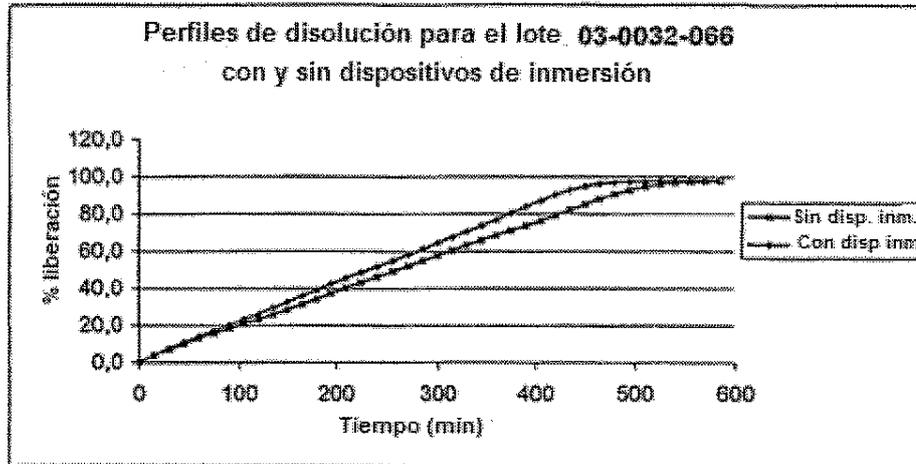


Fig. 19

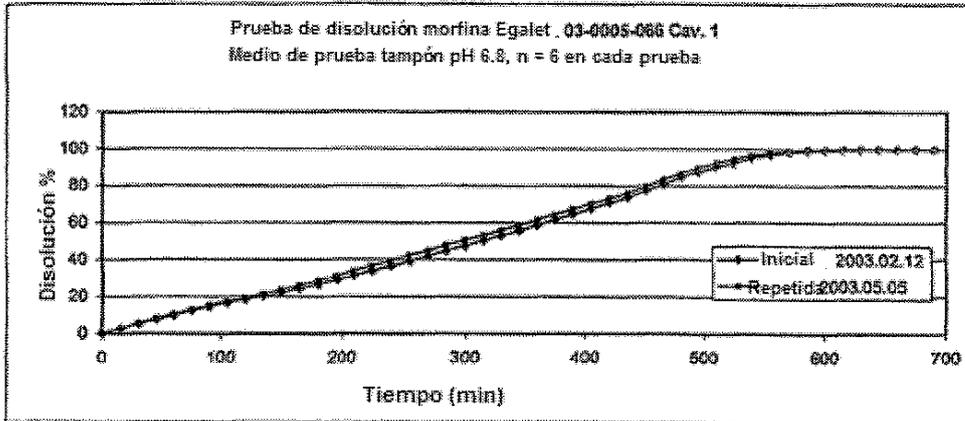


Fig. 20

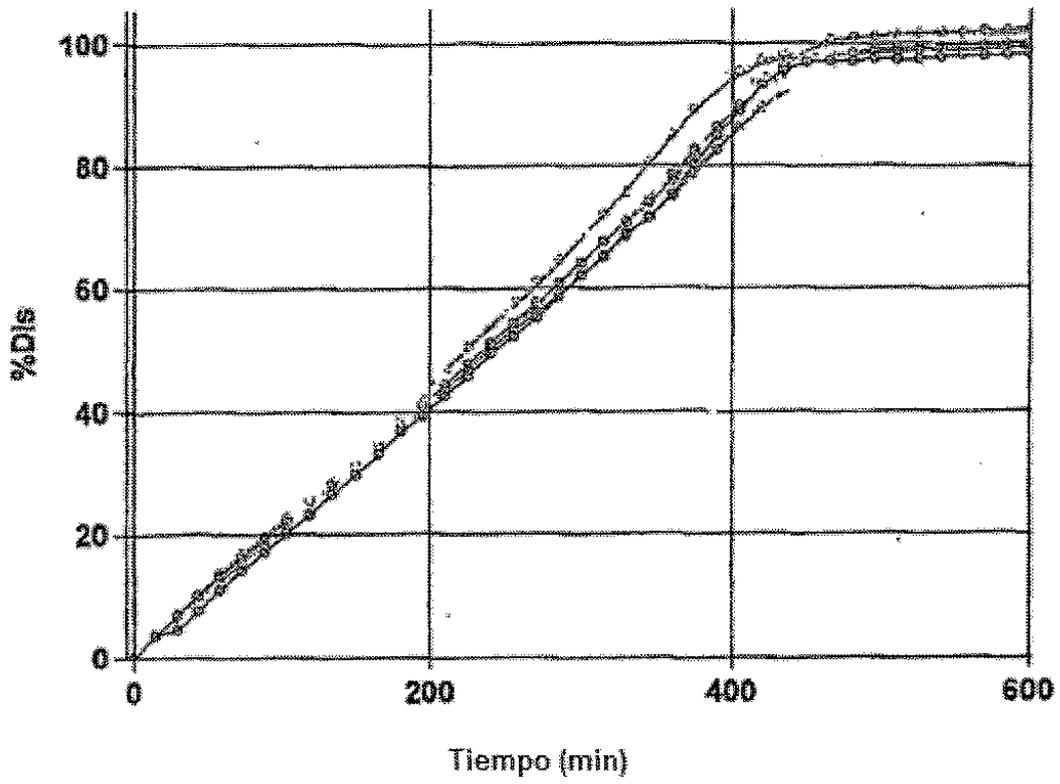


Fig. 21