

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 717**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05019453 .9**

96 Fecha de presentación: **30.10.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1623703**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **FORMULACIONES DE HIDROCODONA DE LIBERACIÓN CONTROLADA.**

30 Prioridad:  
**29.10.1999 US 162541 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.02.2012**

73 Titular/es:  
**EURO-CELTIQUE S.A.  
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE  
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:  
**Oshlack, Benjamin;  
Huang, Hua-Pin;  
Tonelli, Alfred P. y  
Masselink, John**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

**ES 2 374 717 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

Formulaciones de hidrocodona de liberación controlada

5 **Antecedentes de la invención**

5 [0001] Debido a las dificultades presentadas por la farmacoterapia contra el dolor, particularmente el dolor crónico, los analgésicos opioides son fármacos ideales para ser administrados como formulaciones de liberación controlada. La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral, de liberación controlada, sólida, para su uso en el tratamiento del dolor.

15 [0002] El propósito de todas las formulaciones de liberación controlada (lenta) es proporcionar un periodo de acción farmacológica después de la administración más prolongado que el obtenido comúnmente después de la administración de formas de dosificación de liberación inmediata. Dichos periodos de respuesta más prolongados proporcionan muchas ventajas terapéuticas que no se consiguen con las preparaciones correspondientes de acción corta y liberación inmediata. De este modo, se puede continuar con la terapia sin interrumpir el sueño del paciente, lo cual es especialmente importante, por ejemplo, cuando se trata un paciente por un dolor de moderado a severo (por ejemplo, un paciente en postcirugía, un paciente con cáncer, etcétera), o para aquellos pacientes que experimentan dolores de cabeza de migraña al despertarse, así como para el paciente debilitado para el que el sueño es esencial.

20 [0003] A no ser que la terapia convencional de fármacos de acción rápida se administre cuidadosamente a intervalos frecuentes para mantener concentraciones plasmáticas del fármaco eficaces, en estado estacionario, en el nivel plasmático del fármaco activo se producen picos y valles debido a la absorción rápida, la excreción sistémica del compuesto y por la inactivación metabólica, produciendo de este modo problemas especiales en la terapia de mantenimiento del paciente. Otra ventaja general de las preparaciones de fármacos de acción más prolongada es el cumplimiento mejorado del paciente que resulta al evitar la omisión de dosis por olvidos del paciente.

30 [0004] En la técnica farmacéutica se conoce la preparación de composiciones que proporcionan una liberación controlada de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones después de su administración oral a humanos y animales. Dichas composiciones de liberación lenta se usan para retardar la absorción de un medicamento hasta que el mismo haya alcanzado ciertas partes del tracto alimentario. Dicha liberación controlada de un medicamento en el tracto alimentario mantiene además una concentración deseada de dicho medicamento en la corriente sanguínea durante un tiempo más prolongado que el que se produciría si se administraran formas de dosificación de liberación rápida convencionales.

35 [0005] Los aspectos dados a conocer de la técnica anterior sobre la preparación y el uso de composiciones que proporcionan la liberación controlada de un compuesto activo a partir de un vehículo se refieren básicamente a la liberación de la sustancia activa en el fluido fisiológico del tracto alimentario. No obstante, en general se reconoce que la mera presencia de una sustancia activa en los fluidos gastrointestinales no garantiza, por sí misma, la biodisponibilidad.

40 [0006] Para que sea absorbida, la sustancia farmacológica activa debe encontrarse en solución. El tiempo requerido para una proporción determinada de una sustancia activa a partir de una forma de dosificación unitaria se determina como la proporción de la cantidad de sustancia farmacológica activa liberada a partir de una forma de dosificación unitaria durante una base de tiempos especificada, mediante un método de prueba efectuado en condiciones normalizadas. Los fluidos fisiológicos del tracto gastrointestinal son los medios para determinar el tiempo de disolución. El estado actual de la técnica reconoce muchos procedimientos de prueba satisfactorios para medir el tiempo de disolución para composiciones farmacéuticas, y estos procedimientos de prueba se describen en compendios oficiales en todo el mundo.

50 [0007] Aunque existen muchos factores diversos que influyen en la disolución de una sustancia farmacológica desde su vehículo, el tiempo de disolución determinado para una sustancia farmacológicamente activa a partir de la composición específica es relativamente constante y reproducible. Entre los diferentes factores que pueden afectar al tiempo de disolución se encuentran el área de la superficie de la sustancia farmacológica presentada al medio disolvente de la disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente específico, y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente. De este modo, la concentración de la disolución de una sustancia farmacológica activa se modifica dinámicamente en su estado estacionario a medida que se eliminan componentes del medio de la disolución debido a la absorción a través del lugar tisular. En condiciones fisiológicas, el nivel de saturación de los materiales disueltos se restablece a partir de la reserva de la forma de dosificación para mantener una concentración de la disolución relativamente uniforme y constante en el medio disolvente proporcionando una absorción en estado estacionario.

60 [0008] En el transporte a través de un lugar de absorción tisular del tracto gastrointestinal influyen las fuerzas de equilibrio osmótico de Donnan a ambos lados de la membrana ya que la dirección de la fuerza impulsora es la diferencia entre las concentraciones de sustancia activa a cada lado de la membrana, es decir, la cantidad disuelta en los fluidos

gastrointestinales y la cantidad presente en la sangre. Como los niveles de sangre están siendo modificados constantemente por la dilución, los cambios circulatorios, el almacenamiento en el tejido, la conversión metabólica y la excreción sistémica, el flujo de materiales activos se dirige desde el tracto gastrointestinal hacia la corriente sanguínea.

5 **[0009]** Se han usado varias técnicas para preparar formas de dosificación de liberación controlada. En la técnica se conocen cápsulas, comprimidos y pellets recubiertos de forma especial en los que la liberación lenta del medicamento activo se produce a través de la descomposición selectiva del recubrimiento de la preparación o a través de la formación de compuestos con una matriz especial para influir en la liberación de un fármaco. Ciertas formulaciones de liberación controlada proporcionan una liberación secuencial relacionada de una dosis individual de un compuesto activo en periodos predeterminados después de la administración.

10 **[0010]** Entre los ejemplos específicos de formulaciones de opioides de liberación controlada publicadas en la bibliografía de patentes se incluyen, por ejemplo, aquellos dados a conocer en las patentes U.S. n.º 4.990.341 y 4.844.909 (Goldie, et al.), cedidas ambas al cesionario de la presente invención, que describen composiciones de hidromorfona en las que la velocidad de disolución in-vitro de la forma de dosificación, cuando se mide con el Método de la Paleta o Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C, está entre el 12,5 y el 42,5 % (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 55 % (en peso) liberado después de 2 horas, entre el 45 y el 75 % (en peso) liberado después de 4 horas y entre el 55 y el 85 % (en peso) liberado después de 6 horas, siendo independiente del pH la velocidad de liberación in vitro entre un pH 1,6 y 7,2 y seleccionándose de tal manera que la concentración plasmática de pico de hidromorfona, obtenida *in-vivo* se produce entre las 2 y 4 horas después de la administración de la forma de dosificación. Con estas formulaciones de hidromorfona se obtienen por lo menos 12 horas de alivio de dolor.

15 **[0011]** Se considera altamente deseable proporcionar formulaciones de dosificación de liberación controlada, de otros fármacos analgésicos opioides, que se pueden usar para el dolor moderado. Se considera además altamente deseable proporcionar dichas formulaciones de liberación controlada con propiedades farmacocinéticas que proporcionen la gestión más eficaz del dolor en pacientes que necesiten terapia contra el dolor.

### Sumario de la invención

20 **[0012]** Es un objetivo de la presente invención mejorar sustancialmente la eficacia y la calidad de la gestión del dolor en pacientes humanos que experimenten dolor moderado.

25 **[0013]** Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones de hidrocodona biodisponibles que mejoren sustancialmente la eficacia y la calidad de la gestión del dolor.

30 **[0014]** Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones de hidrocodona biodisponibles de liberación controlada que proporcionen una duración sustancialmente incrementada del efecto en comparación con formulaciones de hidrocodona de liberación inmediata, pero proporcionando un comienzo temprano de la analgesia.

35 **[0015]** Es un objeto adicional de la invención proporcionar formulaciones opioides de liberación controlada, administrables oralmente, adecuadas para su administración dos veces al día, que proporcionen un comienzo temprano del efecto terapéutico y que, después de elevarse hasta una concentración máxima durante el intervalo de dosificación, proporcionen un perfil plasmático sérico relativamente plano, lo cual significa que el nivel plasmático del opioide proporciona una relación  $C_{12}/C_{max}$  de entre 0,55 y 0,85, y que proporciona un alivio eficaz del dolor al paciente. En realizaciones alternativas, la forma de dosificación proporciona una relación  $C_{12}/C_{max}$  de entre 0,65 y 0,75.

40 **[0016]** Los objetivos anteriores y otros se logran gracias a la presente invención con composiciones según se define en la reivindicación 1, la cual en ciertas realizaciones, proporciona una forma sólida de dosificación oral, de liberación controlada, que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad suficiente de un material de liberación controlada para conseguir que la forma de dosificación resulte adecuada para una administración de dos veces al día, de manera que la forma de dosificación, después de una administración única a un paciente humano o una población de pacientes, proporciona un tiempo hasta la concentración plasmática de pico de hidrocodona in-vivo, preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas ( $T_{max}$ ), y después de alcanzar una concentración máxima, proporciona una relación  $C_{12}/C_{max}$  de entre 0,55 y 0,85.

45 **[0017]** La forma de dosificación de liberación controlada proporciona una liberación in-vitro de entre el 18 % y aproximadamente el 42,5 % en peso de la hidrocodona o sal de la misma desde la forma de dosificación a una hora cuando se mide con el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 700 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) durante 55 minutos a 37°C y cambiando, después de esto, a 900 ml de Fluido Intestinal Simulado (SIF) a 37°C.

50 **[0018]** La velocidad de disolución in-vitro de la forma de dosificación de hidrocodona cuando se mide con el método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de entre 1,2 y 7,5 a 37°C, es de entre

aproximadamente el 25 y aproximadamente el 65 % en peso de la hidrocodona o sal de la misma liberado después de 2 horas, entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 85 % en peso de la hidrocodona o sal de la misma liberado después de 4 horas, y más de aproximadamente el 60 % en peso de la hidrocodona o sal de la misma liberado después de 8 horas. Aunque la velocidad de liberación in-vitro puede ser o bien independiente del pH o bien dependiente del pH según se desee, en realizaciones preferidas de la invención la liberación de hidrocodona es independiente del pH.

5  
10  
[0019] En ciertas realizaciones preferidas, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona, en donde la forma de dosificación proporciona una concentración plasmática de hidrocodona de por lo menos 5 ó 6 ng/ml, a 13 horas después de la administración, y proporciona una concentración plasmática de por lo menos aproximadamente 8 ng/ml a entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas después de la administración.

15  
[0020] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, oral, de dos veces al día, de hidrocodona, que proporciona una Cmax de hidrocodona que es menor que aproximadamente el 50 % de la Cmax de una dosis equivalente de una formulación de referencia de hidrocodona de liberación inmediata (por ejemplo, Lortab®), y que proporciona analgesia eficaz durante el intervalo de dosificación de 12 horas.

20  
25  
[0021] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, de dos veces al día, de hidrocodona, en la que la forma de dosificación proporciona un tiempo hasta el 80 % de la Cmax que está entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 150 %, de forma preferente entre aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 110 %, del tiempo hasta el 80 % de la Cmax de una dosis equivalente de formulación de referencia de hidrocodona de liberación inmediata (por ejemplo, Lortab). Preferentemente, el tiempo hasta el 80 % de la Cmax de hidrocodona para la forma de dosificación de liberación controlada está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 horas, de la forma más preferente entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,2 horas. En realizaciones alternativas, el tiempo hasta el 80 % de la Cmax de hidrocodona para la forma de dosificación de liberación controlada está entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 2,0 horas, de la forma más preferente entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,5 horas.

30  
35  
40  
[0022] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, de dos veces al día, de hidrocodona, en la que la forma de dosificación proporciona un tiempo hasta el 90 % de la Cmax que está entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 400 %, de forma preferente entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 250 %, del tiempo hasta el 90 % de la Cmax de una dosis equivalente de formulación de referencia de hidrocodona de liberación inmediata. Preferentemente, el tiempo hasta el 90 % de la Cmax de hidrocodona para la forma de dosificación de liberación controlada está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5 horas, de la forma más preferente entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,2 horas. En realizaciones alternativas, el tiempo hasta el 90 % de la Cmax de hidrocodona para la forma de dosificación de liberación controlada está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 4,0 horas, de la forma más preferente entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,5 horas.

45  
[0023] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, de dos veces al día, de hidrocodona, en donde la forma de dosificación mantiene una concentración plasmática dentro del 80 % de Cmax entre aproximadamente 0,5 y 10 horas, de forma preferente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 horas o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas.

50  
[0024] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, de dos veces al día, de hidrocodona, que mantiene una concentración plasmática de hidrocodona dentro del 90 % de Cmax entre aproximadamente 1 y 6,5 horas, de forma preferente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 horas o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6,5 horas.

55  
60  
[0025] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada, de dos veces al día, de hidrocodona, que proporciona una velocidad media de absorción in-vivo desde la administración hasta Tmax de entre aproximadamente 1,5 mg/hora y aproximadamente 5 mg/hora y proporciona una velocidad media de absorción desde Tmax al final del intervalo de dosificación, que es menor que aproximadamente 0,5 mg/hora basándose en la administración oral de una forma de dosificación que contiene 15 mg de bitartrato de hidrocodona. Preferentemente, la forma de dosificación proporciona una velocidad media de absorción in-vivo desde la administración hasta Tmax, de entre aproximadamente 2 mg/hora y aproximadamente 4 mg/hora, y proporciona una velocidad media de absorción in-vivo desde Tmax hasta el final del intervalo de dosificación de 12 horas, que está entre aproximadamente 0,08 mg/hora y aproximadamente 0,4 mg/hora basándose en la administración oral de una forma de dosificación que contiene 15 mg de bitartrato de hidrocodona.

[0026] En otras realizaciones preferidas de la invención, se proporciona una forma oral de dosificación de hidrocodona, de liberación controlada, de dos veces al día, que proporciona una velocidad de absorción durante el periodo de tiempo desde Tmax hasta aproximadamente 12 horas después de la administración oral de la forma de dosificación, que está

entre aproximadamente el 55 % y aproximadamente el 85 % de la velocidad de eliminación durante el mismo periodo de tiempo.

5 [0027] Las anteriores realizaciones de la invención, así como otras realizaciones, proporcionan preferentemente un tiempo hasta Tmax en un instante de tiempo entre 3 y 4 veces más tarde que el Tmax proporcionado por una dosis equivalente de una referencia de hidrocodona de liberación inmediata. Preferentemente, el Tmax proporcionado por la formulación de liberación sostenida se produce entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 horas o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas después de la administración oral.

10 [0028] La presente invención se refiere además a formulaciones de hidrocodona que proporcionan una Cmax de hidrocodona que es menor que aproximadamente el 50 %, preferentemente menor que aproximadamente el 40 % de la Cmax proporcionada por una dosis equivalente de un producto de referencia de liberación inmediata.

15 [0029] Por ejemplo, se descubrió sorprendentemente que cuando se formula hidrocodona en el sistema de administración según se da a conocer en las patentes U.S. n.º: 4.861.598 y 4.970.075, la Cmax de hidrocodona proporcionada por el sistema de administración como porcentaje de la Cmax de un producto de referencia de liberación inmediata era considerablemente menor que el mismo cálculo para oxycodona formulada en el mismo sistema de administración. Este fenómeno es evidente, con independencia del hecho de que las formulaciones de oxycodona e hidrocodona de liberación controlada presentaban parámetros similares de disolución in-vitro.

20 [0030] Cuando la presente invención se formula usando las patentes U.S. de sistemas de administración n.º: 4.861.598 y 4.970.075, la Cmax del sistema de administración, en forma de un porcentaje de la Cmax del producto de referencia de liberación inmediata, es menor que aproximadamente el 50 %, y menor que el 40 % en realizaciones preferidas, mientras que la oxycodona, presenta un cálculo mayor que el 50 %.

[0031] "Hidrocodona" se define a efectos de la invención de manera que incluye base libre de hidrocodona, así como sales y complejos farmacéuticamente aceptables de hidrocodona.

30 [0032] La expresión "Método de la Paleta o el Cestillo USP" es el Método de la Paleta y el Cestillo descrito, por ejemplo, en la Farmacopea U.S. XXII (1990), incorporado a la presente de forma preferente.

[0033] La expresión "dependiente del pH" a efectos de la presente invención se define de manera que presenta características (por ejemplo, disolución) que varían de acuerdo con el pH del entorno.

35 [0034] La expresión "independiente del pH" a efectos de la presente invención se define de manera que presenta características (por ejemplo, disolución) que se ven sustancialmente no afectadas por el pH.

[0035] El término "biodisponibilidad" se define a efectos de la presente invención como el grado en el que es absorbido de fármaco (por ejemplo, hidrocodona) desde las formas de dosificación unitarias.

40 [0036] La expresión "liberación controlada" se define a efectos de la presente invención como la liberación del fármaco (por ejemplo, hidrocodona) a una velocidad tal que las concentraciones en sangre (por ejemplo, plasmáticas) se mantienen dentro del intervalo terapéutico aunque por debajo de concentraciones tóxicas durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 horas o mayor.

[0037] El término "Cmax" indica la concentración plasmática máxima obtenida durante el intervalo de dosificación.

[0038] El término "Tmax" indica el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Cmax).

50 [0039] El término  $T_{1/2}$  en (abs) indica la cantidad de tiempo necesaria para la transferencia de la mitad de la dosis absorbible de opioide al plasma.

55 [0040] La expresión "estado estacionario" significa que se ha logrado una concentración plasmática para un fármaco dado y que la misma se mantiene con dosis posteriores del fármaco a una concentración que está en o por encima de la concentración terapéutica eficaz mínima y está por debajo de la concentración plasmática tóxica mínima para un fármaco dado. Para analgésicos opioides, la concentración terapéutica eficaz mínima quedará determinada parcialmente por la cantidad de alivio de dolor lograda en un paciente dado. Aquellos expertos en la técnica médica entenderán adecuadamente que la medición del dolor es altamente subjetiva y se pueden producir grandes variaciones individuales entre pacientes.

60 [0041] Las expresiones "terapia de mantenimiento" y "terapia crónica" se definen a efectos de la presente invención como la terapia farmacológica administrada a un paciente después de que se haya titulado a un paciente con un analgésico opioide en un estado estacionario, según se ha definido anteriormente.

- 5 [0042] La expresión “concentración analgésica eficaz mínima” o “MEAC” con respecto a concentraciones de opioides tales como hidrocodona resulta muy difícil de cuantificar. No obstante, existe en general una concentración analgésica mínimamente eficaz de hidrocodona en plasma por debajo de la cual no se proporciona analgesia. Aunque existe una relación indirecta entre, por ejemplo, niveles plasmáticos de hidrocodona y analgesia, los niveles plasmáticos superiores y prolongados están asociados en general a un alivio del dolor superior. Existe un tiempo de latencia o histéresis, entre el tiempo de los niveles de pico de hidrocodona en plasma y el tiempo de los efectos farmacológicos de pico. Esto se mantiene para el tratamiento del dolor con analgésicos opioides en general.
- 10 [0043] La expresión “tiempo de resonancia medio” (MRT) se define como el tiempo promedio que permanece en el cuerpo una molécula de fármaco. Este cálculo, que es una función de la absorción, la distribución y la eliminación, depende en parte, de la forma de dosificación que contiene el ingrediente activo.
- 15 [0044] A efectos de la invención, a no ser que se especifique adicionalmente, la expresión “un paciente” significa que la argumentación (o reivindicación) se refiere a los parámetros farmacocinéticos de un paciente o sujeto individual.
- [0045] La expresión “población de pacientes” significa que la argumentación (o reivindicación) se refiere a los parámetros farmacocinéticos medios de por lo menos dos pacientes o sujetos.
- 20 [0046] La expresión “dolor irruptivo” significa dolor que experimenta el paciente a pesar del hecho de que al mismo se le han administrado cantidades, en general eficaces, de las formas orales de dosificación, sólidas, de liberación sostenida, de la invención, que contienen hidromorfona.
- 25 [0047] El término “rescate” se refiere a una dosis de un analgésico que se administra a un paciente que experimenta dolor irruptivo.
- [0048] La expresión “gestión eficaz del dolor” significa una evaluación objetiva de la respuesta (dolor experimentado con respecto a efectos secundarios) de un paciente humano a un tratamiento analgésico, por parte de un médico, así como la evaluación subjetiva del tratamiento terapéutico por parte del paciente que experimenta dicho tratamiento. Un experto en la materia entenderá que la analgesia eficaz variará de acuerdo con muchos factores, incluyendo la variabilidad de pacientes individuales.
- 30 [0049] La expresión “formulación de referencia de hidrocodona de liberación inmediata” a efectos de la presente invención, es una cantidad equivalente de la porción de hidrocodona de Lortab<sup>®</sup>, disponible comercialmente en UCB Pharma, Inc, o un producto farmacéutico que proporciona una liberación inmediata de hidrocodona o una sal de la misma.
- 35 [0050] A efectos de la invención, las formulaciones de liberación controlada dadas a conocer en el presente documento y las formulaciones de control de liberación inmediata son proporcionales a la dosis. En dichas formulaciones, los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, AUC y Cmax) se incrementan linealmente de una magnitud de dosificación a otra. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos de una dosis particular se pueden deducir a partir de los parámetros de una dosis diferente de la misma formulación.
- 40 [0051] A efectos de la invención, a no ser que se especifique lo contrario, los parámetros farmacocinéticos dados a conocer en el presente documento se basan en la administración de una dosis única de una formulación de hidrocodona a un paciente individual. Los parámetros farmacocinéticos basados en una población de pacientes se especificarán como datos “medios”.
- 45 [0052] La expresión “primera administración” significa una dosis única de la presente invención en el inicio de la terapia, a un paciente individual o una población de pacientes.
- 50 [0053] Las formas sólidas de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención pueden ser sorprendentemente ahorradoras de opioides. Es posible que las formas sólidas de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención se puedan dosificar a una dosificación diaria sustancialmente menor en comparación con productos convencionales de liberación inmediata, sin diferencia en la eficacia analgésica. Con dosificaciones diarias comparables, se puede obtener una eficacia mayor con el uso de las formas sólidas de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención en comparación con productos convencionales de liberación inmediata.
- 55 [0054] Las figuras adjuntas a la presente son ilustrativas de realizaciones de la invención y no pretenden limitar el alcance de la misma según delimitan las reivindicaciones.
- 60 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es una representación gráfica de la concentración plasmática media de hidrocodona del Ejemplo 1, del Ejemplo 2, del Ejemplo 3 y una dosis equivalente de hidrocodona de liberación inmediata.

La Figura 2 es una representación gráfica de la concentración plasmática media del Ejemplo 1, del Ejemplo 2, y del Ejemplo 3, con respecto a diferentes muestras de oxicodona de liberación controlada fabricada de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, y diferentes muestras de morfina de liberación controlada fabricada de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5.

La Figura 3 es una representación gráfica del % de fracción de hidrocodona absorbida, con respecto al tiempo, del Ejemplo 1, del Ejemplo 2, del Ejemplo 3 y una dosis equivalente de hidrocodona de liberación inmediata.

## 10 Descripción detallada

**[0055]** Las anteriores realizaciones de la invención se pueden proporcionar mediante una amplia variedad de formulaciones de liberación controlada conocidas para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, se dan a conocer formas de dosificación de liberación controlada adecuadas en las patentes U.S. n.º: 4.861.598 y 4.970.075.

**[0056]** En ciertas realizaciones de la presente invención, en la formulación se incluye una cantidad eficaz de opioide en forma de liberación inmediata. La forma de liberación inmediata del opioide se incluye en una cantidad que es eficaz para acortar el tiempo hasta la concentración máxima del opioide en la sangre (por ejemplo, plasma), de tal manera que el  $T_{max}$  se acorta hasta un tiempo de, por ejemplo, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 horas, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 horas. Se ha descubierto que incluyendo dicha cantidad eficaz de opioide de liberación inmediata en la dosis unitaria, se reduce significativamente la experiencia de niveles relativamente superiores de dolor en pacientes. En tales realizaciones, sobre los sustratos de la presente invención se puede aplicar como recubrimiento una cantidad eficaz del opioide en forma de liberación inmediata. Por ejemplo, cuando el opioide de liberación prolongada de la formulación se ha debido a un recubrimiento de liberación controlada, la capa de liberación inmediata se aplicaría como sobrerrecubrimiento encima del recubrimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de sustratos en los que el opioide se incorpora en una matriz de liberación controlada. Cuando, en una cápsula de gelatina dura, se incorpora una pluralidad de los sustratos de liberación sostenida que comprenden una dosis unitaria eficaz del opioide (por ejemplo, sistemas de múltiples partículas que incluyen pellets, esferas, perlas y similares), la porción de liberación inmediata de la dosis de opioide se puede incorporar en la cápsula de gelatina mediante la inclusión de la cantidad suficiente de opioide de liberación inmediata en forma de polvo o granulado dentro de la cápsula. Alternativamente, la propia cápsula de gelatina se puede recubrir con una capa de liberación inmediata del opioide. Los expertos en la materia reconocerán todavía otras maneras alternativas de incorporar la porción de opioide de liberación inmediata en la dosis unitaria. Se considera que las reivindicaciones adjuntas abarcan dichas alternativas.

**[0057]** Una ventaja de las formas de dosificación opioides de la presente invención es que se alcanzan en general concentraciones terapéuticas sustancialmente sin aumentos significativos de la intensidad y/o el grado de efectos secundarios simultáneos, tales como náuseas, vómitos, o somnolencia, los cuales se asocian frecuentemente a altas concentraciones de opioides en sangre. También existen pruebas que sugieren que el uso de las presentes formas de dosificación conduce a un riesgo reducido de adicción al fármaco.

## Agente activo

**[0058]** Las formas de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención incluyen preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1.250 mg de hidrocodona o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En realizaciones más preferidas, la forma de dosificación puede incluir entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 60 mg, por ejemplo, 15 mg. Las sales farmacéuticamente aceptables de hidrocodona adecuadas incluyen bitartrato de hidrocodona, bitartrato de hidrocodona hidratado, clorhidrato de hidrocodona, p-toluensulfonato de hidrocodona, fosfato de hidrocodona, tiosemicarbazona de hidrocodona, sulfato de hidrocodona, trifluoroacetato de hidrocodona, hemipentahidrato de hidrocodona, pentafluoropropionato de hidrocodona, p-nitrofenilhidrazona de hidrocodona, o-metiloxima de hidrocodona, semicarbazona de hidrocodona, bromhidrato de hidrocodona, mucato de hidrocodona, oleato de hidrocodona, fosfato de hidrocodona dibásico, fosfato de hidrocodona monobásico, sal inorgánica de hidrocodona, sal orgánica de hidrocodona, acetato de hidrocodona trihidratado, bis(heptafluorobutirato) de hidrocodona, bis(metilcarbamato) de hidrocodona, bis(pentafluoropropionato) de hidrocodona, bis(piridina carboxilato) de hidrocodona, bis(trifluoroacetato) de hidrocodona, clorhidrato de hidrocodona, y sulfato de hidrocodona pentahidratado. Preferentemente, la hidrocodona está presente en forma de la sal bitartrato.

**[0059]** Las formas de dosificación de la presente invención puede incluir además uno o más fármacos adicionales que pueden actuar o no de forma sinérgica con los analgésicos de hidrocodona de la presente invención. Entre los ejemplos de dichos fármacos adicionales se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido

5 tolfenámico, difflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, o isoxicam, y similares. Dichos agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyen también inhibidores de la ciclo-oxigenasa tales como celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), Vioxx (MK-966), nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, y T-614 como amantadina (1-aminoadamantina), y memantina (3,5 dimetilaminoadamantona), sus mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 [0060] Otros fármacos adicionales incluyen antagonistas de receptores de NMDA no tóxicos tales como dextrorfanano, dextrometorfanano, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-L-fenilalanina, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-DL-fenilalanina, 1-(3,5-dimetilfenil)naftaleno, y 2-(3,5-dimetilfenil) naftaleno, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-Tetrazol-5-il) metil)oxi)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(((1H-Tetrazol-5-il)metil)oxi)metil)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(O-(1H-Tetrazol-5-il)metil)ketoximino)piperidina-2-carboxílico E y Z; ácido 2SR,4RS-4-((1H-Tetrazol-5-il)tio)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-((1H-Tetrazol-5-il)tio)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-1H-Tetrazol-1-il)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-2H-Tetrazol-2-il)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-1H-Tetrazol-1-il)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-2H-Tetrazol-2-il)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-(((1H-Tetrazol-5-il)tio)metil)piperidina-2-carboxílico; ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-1H-Tetrazol-1-il)metil)piperidina-2-carboxílico; o ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-2H-Tetrazol-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico, sus mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 [0061] Otros fármacos adicionales adecuados que se pueden incluir en las formas de dosificación de la presente invención incluyen acetaminofen, aspirina, esteroides neuro-activos (tales como los correspondientes dados a conocer en el documento U.S. n.º de serie 09/026.520, presentado el 20 de febrero de 1998), y otros analgésicos no opioides.

25 [0062] Por ejemplo, si en la formulación se incluye un segundo fármaco (no opioide), dicho fármaco se puede incluir en forma de liberación controlada o en forma de liberación inmediata. El fármaco adicional se puede incorporar a la matriz de liberación controlada junto con el opioide; se puede incorporar en el recubrimiento de liberación controlada; se puede incorporar como una capa de liberación inmediata o capa de liberación controlada separada, o se puede incorporar como un polvo, granulación, etcétera, en una cápsula de gelatina con los sustratos de la presente invención.

30 [0063] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, en la formulación de hidrocodona de dosis unitaria de liberación controlada a administrar se incluye una cantidad eficaz de hidrocodona en forma de liberación inmediata. La forma de liberación inmediata de la hidrocodona se incluye en una cantidad que resulte eficaz para acortar el tiempo hasta la C<sub>max</sub> de la hidrocodona en la sangre (por ejemplo, plasma). En dichas realizaciones, sobre los sustratos de la presente invención se puede aplicar como recubrimiento una cantidad eficaz de la hidrocodona en forma de liberación inmediata. Por ejemplo, cuando la hidrocodona de liberación prolongada desde la formulación sea debida a un recubrimiento de liberación controlada, la capa de liberación inmediata se aplicaría como sobrerrecubrimiento encima del recubrimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de sustratos en los que la hidrocodona se incorpora en una matriz de liberación controlada. Cuando, en una cápsula de gelatina dura, se incorpora una pluralidad de los sustratos de liberación sostenida que comprenden una dosis unitaria eficaz de la hidrocodona (por ejemplo, sistemas de múltiples partículas que incluyen pellets, esferas, perlas y similares), la porción de liberación inmediata de la dosis de opioide se puede incorporar en la cápsula de gelatina mediante la inclusión de la cantidad suficiente de hidrocodona de liberación inmediata en forma de polvo o granulado dentro de la cápsula. Alternativamente, la propia cápsula de gelatina se puede recubrir con una capa de liberación inmediata de la hidrocodona. Los expertos en la materia reconocerán todavía otras maneras alternativas de incorporar la porción de hidromorfona de liberación inmediata en la dosis unitaria. Se considera que las reivindicaciones adjuntas abarcan dichas alternativas. Se ha descubierto que incluyendo dicha cantidad eficaz de hidrocodona de liberación inmediata en la dosis unitaria, se reduce significativamente la experiencia de niveles relativamente superiores de dolor en los pacientes.

### 50 Formas de dosificación

[0064] La forma de dosificación de liberación controlada puede incluir opcionalmente un material de liberación controlada que se incorpora a una matriz junto con la hidrocodona, o que se aplica como recubrimiento de liberación sostenida sobre un sustrato que comprende el fármaco (el término "sustrato" abarca perlas, pellets, esferoides, comprimidos, núcleos de comprimido, etcétera). El material de liberación controlada puede ser hidrófobo o hidrófilo según se desee. La forma de dosificación oral según la invención se puede proporcionar como, por ejemplo, gránulos, esferoides, pellets (a los que en lo sucesivo se hará referencia como "multiparticulados"). Una cantidad de los multiparticulados que resulta eficaz para proporcionar la dosis deseada de opioide con respecto al tiempo se puede colocar en una cápsula o se puede incorporar en cualquier otra forma sólida oral adecuada, por ejemplo, comprimida en un comprimido. Por otro lado, la forma de dosificación oral según la presente invención se puede preparar como un núcleo de comprimido recubierto con un recubrimiento de liberación controlada, o como un comprimido que comprenda una matriz de fármaco, material de liberación controlada, y opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente deseables (por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, colorantes, lubricantes, etcétera).

**Formulaciones matriciales de liberación controlada**

**[0065]** En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la formulación de liberación controlada se logra a través de una matriz (por ejemplo, un comprimido matricial) que incluye un material de liberación controlada según se ha expuesto anteriormente. Una forma de dosificación que incluye una matriz de liberación controlada proporciona velocidades de disolución in-vitro del opioide dentro de los intervalos preferidos y libera el opioide de una manera dependiente del pH o independiente del pH. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada dependerán del método usado para formar la matriz. La forma de dosificación oral puede contener entre un 1 % y un 80 % (en peso) de por lo menos un material de liberación controlada hidrófilo o hidrófobo.

**[0066]** Una lista no limitativa de materiales adecuados de liberación controlada que puede incluirse en una matriz de liberación controlada de acuerdo con la invención incluye materiales hidrófilos y/o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca, y aceites tales como aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención puede utilizarse cualquier material de liberación controlada hidrófobo o hidrófilo, farmacéuticamente aceptable, que sea capaz de comunicar la liberación controlada del opioide. Los polímeros de liberación controlada preferidos incluyen alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, y éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas (especialmente hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Los polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico preferidos incluyen metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido de) poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Ciertas realizaciones preferidas utilizan mezclas de cualquiera de los materiales anteriores de liberación controlada en las matrices de la invención.

**[0067]** La matriz puede incluir también un aglutinante. En dichas realizaciones, el aglutinante contribuye preferentemente a la liberación controlada de la hidrocodona a partir de la matriz de liberación controlada.

**[0068]** Los materiales aglutinantes hidrófobos preferidos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales aglutinantes hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 200 °C, preferentemente entre aproximadamente 45 y aproximadamente 90 °C. Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, el hidrocarburo tiene preferentemente un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>), se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 80% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

**[0069]** Preferentemente, la forma de dosificación oral contiene hasta un 80% (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol. Específicamente, el material aglutinante hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetosteárico), ácidos grasos, incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos (mono-, di-, y tri-glicéridos) de ácidos grasos, grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tengan esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, *glycowax*, cera de ricino (*castor wax*) y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que sea normalmente sólido a temperatura ambiente y que tenga un punto de fusión de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 °C.

**[0070]** Entre los materiales aglutinantes hidrófobos preferidos que se pueden usar según la presente invención se incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicérido de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras naturales y sintéticas y polialquilenglicoles. Se prefieren hidrocarburos que tengan un punto de fusión de entre 25 y 90 °C. En ciertas realizaciones, de entre los materiales aglutinantes de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 80% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

**[0071]** En ciertas realizaciones preferidas, en las formulaciones de la matriz se incluye una combinación de dos o más materiales aglutinantes hidrófobos. Si se incluye un material aglutinante hidrófobo adicional, el mismo se selecciona preferentemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esta lista no pretende ser exclusiva.

**[0072]** Una matriz adecuada particular de liberación controlada comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, preferentemente C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxí (C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la por lo menos una

5 hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, entre otros aspectos, por la velocidad precisa requerida de liberación de opioides. El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. No obstante, en realizaciones particularmente preferidas de la presente forma de dosificación oral, el por lo menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad del alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, tal como en el caso anterior, por la velocidad precisa requerida de liberación de opioides. También dependerá de si hay por lo menos un polialquilenglicol presente o ausente en la forma de dosificación oral. En ausencia de por lo menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre un 20 % y un 50 % (en peso) del alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral hay presente un polialquilenglicol, en ese caso el peso combinado del alcohol alifático y el polialquilenglicol constituye preferentemente entre el 20 % y el 50 % (en peso) de la forma de dosificación total.

15 **[0073]** En una de las realizaciones preferidas, la relación de, por ejemplo, la por lo menos una hidroxialquilcelulosa o resina acrílica con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, a un nivel considerable, la velocidad de liberación del opioide desde la formulación. Se prefiere una relación de la hidroxialquilcelulosa con respecto al alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, prefiriéndose particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

20 **[0074]** El polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol, el cual es el preferido. El peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol se prefiere entre 1.000 y 15.000, especialmente entre 1.500 y 12.000.

**[0075]** Otra matriz de liberación controlada adecuada comprende una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C<sub>12</sub> a C<sub>36</sub> y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

25 **[0076]** Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica.

30 **[0077]** Para facilitar la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación controlada, sólida, según esta invención, se proporciona, en otro aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación controlada, sólida, según la presente invención, que comprende incorporar opioides o una sal de los mismos en una matriz de liberación controlada. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar

35 (a) formando gránulos que comprendan por lo menos un material hidrófobo y/o hidrófilo según se ha expuesto anteriormente (por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa soluble en agua) junto con la hidrocodona;

(b) mezclando los gránulos que contienen por lo menos un material hidrófobo y/o hidrófilo con por lo menos un alcohol alifático C<sub>12</sub> – C<sub>36</sub>, y

(c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos.

40 **[0078]** Los gránulos se pueden formar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos para aquellos expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en un método preferido, los gránulos se pueden formar mediante granulación por vía húmeda de hidroxialquilcelulosa/opioide con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua adicionada durante la etapa de granulación por vía húmeda es preferentemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del opioide.

45 **[0079]** Las matrices de la presente invención también se pueden preparar a través de una técnica de peletización en fusión. En tales circunstancias, el opioide en una forma finamente dividida se combina con un aglutinante (también en forma de partículas) y otros ingredientes inertes opcionales, y a continuación, la mezcla se peletiza, por ejemplo, mediante tratamiento mecánico de la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento para formar los pellets (gránulos, esferas). Después de esto, los pellets (gránulos, esferas) se pueden cribar para obtener pellets del tamaño requerido. El material aglutinante se encuentra preferentemente en forma de partículas y tiene un punto de fusión por encima de aproximadamente 40° C. Entre las sustancias aglutinantes adecuadas se incluyen, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y similares.

50 **[0080]** Las matrices de liberación controlada también se pueden preparar, por ejemplo, por medio de técnicas de granulación en fusión o extrusión en fusión. Generalmente, las técnicas de granulación en fusión implican la fusión de un material aglutinante hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación en el mismo de un fármaco en polvo. Para obtener una forma de dosificación de liberación controlada, puede que sea necesario incorporar un material hidrófobo de liberación controlada, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material aglutinante hidrófobo fundido de cera. En la patente U.S. n.º 4.861.598, cedida al cesionario de la presente invención, se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación controlada preparadas a través de técnicas de granulación en fusión.

5 **[0081]** El material aglutinante hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera, insolubles en agua, mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha una o más sustancias de tipo cera, insolubles en agua. Para conseguir una liberación controlada, las sustancias individuales de tipo cera de la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en jugos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación. Sustancias aglutinantes útiles, de tipo cera, insolubles en agua, pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que sea menor que aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

10 **[0082]** Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta aproximadamente el 50 % en peso del particulado, si así se desea. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada.

15 **[0083]** En el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Asociación Farmacéutica americana (1986), se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral.

20 **[0084]** La preparación de una matriz adecuada extruida en fusión según la presente invención puede incluir, por ejemplo, las etapas de mezclar el analgésico opioide, junto con un material de liberación controlada y preferentemente un material aglutinante para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente como para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye, por ejemplo, usando una extrusora de doble tornillo, para formar hebras. La masa extruida preferentemente se enfría y corta en multipartículas a través de unos medios cualesquiera conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. A continuación, las multipartículas se dividen en dosis unitarias. Preferentemente, la masa extruida tiene un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación controlada del agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 8 y aproximadamente 24 horas.

30 **[0085]** Un proceso opcional para preparar las formulaciones extruidas en fusión de la presente invención incluye la introducción dosificada directamente, en una extrusora, de un material hidrófobo de liberación controlada, un agente terapéuticamente activo, y un material aglutinante opcional; el calentamiento de la mezcla homogénea; la extrusión de la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; el corte de las hebras en partículas que tienen un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

40 **[0086]** En matrices extruidas en fusión se pueden incluir plastificantes, tales como los descritos anteriormente en el presente documento. El plastificante se incluye preferentemente en forma de entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 30 % en peso de la matriz. En las matrices de liberación controlada de la presente invención se pueden incluir otros excipientes farmacéuticos, por ejemplo, talco, mono o polisacáridos, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares, según se desee. Las cantidades incluidas dependerán de la característica deseada que se desee obtener.

45 **[0087]** El diámetro de la apertura u orificio de salida de la extrusora se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, la pieza de salida de la extrusora no es necesario que sea redonda; puede ser oblonga, rectangular, etcétera. Las hebras que salen se pueden reducir a partículas usando una cortadora de hilo caliente, una guillotina, etcétera. Un sistema de multipartículas extruido en fusión se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones "multipartícula(s) extruida(s) en fusión" y "sistema(s) de multipartículas extruido(s) en fusión" y "partículas extruidas en fusión" se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente en un intervalo de un tamaño y/o formas similares y que contengan uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo de liberación controlada tal como se ha descrito en la presente memoria. Preferentemente, las multipartículas extruidas en fusión estarán comprendidas en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mm en cuanto a longitud y tendrán un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. Adicionalmente, debe entenderse que las multipartículas extruidas en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños, tal como, simplemente a título de ejemplo, perlas, pepitas, pellets, etcétera. Alternativamente, la masa extruida simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de ninguna etapa de esferonización.

60 **[0088]** En una realización preferida, se preparan formas de dosificación oral que incluyen una cantidad eficaz de multipartículas extruidas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de las multipartículas extruidas en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación controlada cuando la misma sea ingerida y entre en contacto con el fluido gastrointestinal.

- 5 **[0089]** En otra realización preferida, una cantidad adecuada de la masa extruida de multipartículas se comprime para obtener un comprimido oral usando equipos convencionales de formación de comprimidos que utilizan técnicas normalizadas. Las técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y por moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Arthur Oso, editor), 1553-1593 (1980).
- 10 **[0090]** Todavía en otra realización preferida, a la masa extruida se le puede dar la forma de comprimidos tal como se expone en la patente U.S. nº 4.957.681 (Klimesch, et. al.), según se ha descrito de forma más detallada anteriormente.
- 15 **[0091]** Opcionalmente, los comprimidos o sistemas de multipartículas matriciales de liberación controlada se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación controlada tal como los recubrimientos de liberación controlada descritos anteriormente. Preferentemente, dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo y/o hidrófilo de liberación controlada para obtener un nivel de aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 25 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo, por ejemplo, de las propiedades físicas del analgésico opioide particular usado y de la velocidad de liberación deseada, entre otros aspectos.
- 20 **[0092]** Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruidas en fusión que contengan uno o más analgésicos opioides. Además, las formas de dosificación también pueden incluir una cantidad de un agente terapéuticamente activo de liberación inmediata para obtener un efecto terapéutico rápido. El agente terapéuticamente activo de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de, por ejemplo, perlas o multipartículas extruidas en fusión. Las formas de dosificación unitarias de la presente invención también pueden contener una combinación de, por ejemplo, perlas de liberación controlada y multipartículas matriciales para conseguir un efecto deseado.
- 25 **[0093]** Preferentemente, las formulaciones de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente el agente terapéuticamente activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones extruidas en fusión de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de material de liberación controlada, variando la cantidad de plastificante con respecto a otros componentes de la matriz, el material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera.
- 30 **[0094]** En otras realizaciones de la invención, se preparan formulaciones extruidas en fusión sin la inclusión del agente terapéuticamente activo, el cual se adiciona posteriormente a la masa extruida. Típicamente, dichas formulaciones tendrán el agente terapéuticamente activo mezclado junto con el material de matriz extruido, y a continuación se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una formulación de liberación lenta. Dichas formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación sea sensible a temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.
- 35 **[0095]** Los sistemas de producción típicos de extrusión en fusión adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen un motor accionador de extrusora adecuado que tiene un control de velocidad variable y de par constante, controles de arranque-parada, y un amperímetro. Además, el sistema de producción incluirá una consola de control de la temperatura que incluye sensores de temperatura, medios de enfriamiento e indicadores de temperatura a todo lo largo de la extrusora. Además, el sistema de producción incluirá una extrusora tal como una extrusora de doble tornillo la cual consta de dos tornillos engranados con giro en oposición encerrados dentro de un cilindro o tambor que tiene una abertura o matriz en la salida del mismo. Los materiales de alimentación entran a través de una tolva de alimentación y se mueven a través del tambor por medio de los tornillos y son obligados a pasar a través de la matriz en hebras las cuales seguidamente se transportan por ejemplo por medio de una cinta movible continua para permitir su enfriamiento y son dirigidas hacia un formador de pellets u otro dispositivo adecuado para convertir las cuerdas extruidas en el sistema de múltiples partículas. El formador de pellets puede constar de rodillos, una cuchilla fija, un cortador giratorio y similares. Instrumentos y sistemas adecuados están disponibles a partir de distribuidores tales como C. W. Brabender Instruments, Inc. de South Hackensack, New Jersey. Aquellos con conocimientos habituales en la materia tendrán presentes otros aparatos adecuados.
- 40 **[0096]** Otro aspecto de la invención está relacionado con la preparación de multipartículas extruidas en fusión, tal como se ha expuesto anteriormente, de una manera que controla la cantidad de aire incluido en el producto extruido. Sorprendentemente, controlando la cantidad de aire incluido en la mezcla extruida, se ha descubierto que se puede modificar significativamente la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo a partir de, por ejemplo, la mezcla extruida de multipartículas. Sorprendentemente, en ciertas realizaciones, se ha descubierto que la dependencia del producto extruido con respecto al pH también se puede modificar.
- 45 **[0097]** De este modo, en otro aspecto de la invención, el producto extruido en fusión se prepara de una manera que sustancialmente excluye el aire durante la fase de extrusión del proceso. Por ejemplo, esto se puede conseguir
- 50
- 55
- 60

5 utilizando una extrusora Leistritz que tenga un accesorio de formación de vacío. Sorprendentemente se ha descubierto que las multipartículas extruidas preparadas según la invención utilizando la extrusora Leistritz al vacío proporcionan un producto extruido en fusión con características físicas diferentes. En particular, la masa extruida es sustancialmente no porosa cuando se amplía utilizando, por ejemplo, un microscopio electrónico de barrido que proporciona una SEM (micrografía electrónica de barrido). En contra de la creencia convencional, se ha descubierto que dichas formulaciones sustancialmente no porosas proporcionan una liberación más rápida del agente terapéuticamente activo, con respecto a la misma formulación preparada sin vacío. Las SEMs de las multipartículas preparadas utilizando una extrusora al vacío tienen un aspecto muy uniforme, y las multipartículas tienden a ser más robustas que aquellas multipartículas preparadas sin vacío. Se ha observado que al menos en ciertas formulaciones, la utilización de extrusión al vacío proporciona un producto de multipartículas extruido el cual es más dependiente del pH que su formulación equivalente preparada sin vacío.

### Procesos para preparar perlas matriciales

15 **[0098]** Las formas de dosificación de liberación controlada según la presente invención también se pueden preparar como formulaciones de perlas matriciales. Las perlas matriciales incluyen un agente esferonizante y la hidrocodona.

20 **[0099]** La hidrocodona preferentemente comprende entre aproximadamente un 0,01 y aproximadamente un 99 % en peso de la perla matricial en peso. Es preferible que la hidrocodona se incluya en forma de entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 50 % en peso de la perla matricial.

25 **[0100]** Los agentes esferonizantes que se pueden usar para preparar las formulaciones de perlas matriciales de la presente invención incluyen cualquier agente esferonizante conocido en la técnica. Se prefieren derivados de la celulosa, y se prefiere especialmente la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Marca Comercial, *FMC Corporation*). El agente esferonizante se incluye preferentemente en forma de entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 99 % de la perla matricial en peso.

30 **[0101]** Además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefieren hidroxialquilcelulosa de cadena corta, soluble en agua, tal como hidroxipropilcelulosa.

35 **[0102]** Además del analgésico opioide y el agente esferonizante, las formulaciones de perlas matriciales de la presente invención pueden incluir un material de liberación controlada tal como aquellos descritos anteriormente en la presente. Los materiales de liberación controlada preferidos para su inclusión en las formulaciones de perlas matriciales incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, y etilcelulosa. Cuando está presente en la formulación, el material de liberación controlada se incluirá en cantidades desde aproximadamente un 1 a aproximadamente un 80% de la perla matricial, en peso. El material de liberación controlada se incluye preferentemente en la formulación de las perlas matriciales en una cantidad eficaz para proporcionar la liberación controlada del analgésico opioide desde la perla.

40 **[0103]** En las formulaciones de perlas matriciales pueden incluirse medios auxiliares de procesamiento farmacéutico tales como aglutinantes, diluyentes y similares. Las cantidades de estos agentes incluidos en las formulaciones variarán con el efecto deseado que deba presentar la formulación.

45 **[0104]** Las perlas matriciales pueden sobre-recubrirse con un recubrimiento de liberación controlada que incluya un material de liberación controlada tal como aquellos descritos anteriormente en la presente. El recubrimiento de liberación controlada se aplica a un aumento de peso de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 30%. La cantidad del recubrimiento de liberación controlada a aplicar variará de acuerdo con una variedad de factores, por ejemplo, la composición de la perla matricial y las propiedades químicas y/o físicas del analgésico opioide (es decir, hidrocodona).

50 **[0105]** Las perlas matriciales se preparan en general granulando el agente esferonizante junto con el analgésico opioide, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda. A continuación el granulado se esferoniza para producir las perlas matriciales. A continuación, las perlas matriciales se sobre-recubren opcionalmente con el recubrimiento de liberación controlada por métodos tales como aquellos descritos anteriormente en la presente.

55 **[0106]** Otro método para preparar perlas matriciales, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprendan por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua y un opioide o una sal de opioide; (b) mezclando los gránulos que contienen hidroxialquilcelulosa con por lo menos un alcohol alifático C<sub>12</sub> – C<sub>36</sub>; y (c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman mediante granulación por vía húmeda de la hidroxialquilcelulosa/opioide con agua. En una realización particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua adicionada durante la etapa de granulación por vía húmeda es preferentemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco del opioide.

5 [0107] Todavía en otras realizaciones alternativas, se puede esferonizar un agente esferonizante, junto con el ingrediente activo, para formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Marca Comercial, *FMC Corporation*). En tales realizaciones, además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa de cadena corta, soluble en agua, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o de forma alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida incluía en general un material insoluble en agua tal como (a) una cera, o bien de forma individual o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

#### 15 **Formulaciones de perlas de liberación controlada**

[0108] En una realización especialmente preferida, la forma de dosificación oral comprende un número eficaz de esferoides de liberación controlada contenidos dentro de una cápsula de gelatina.

20 [0109] En otra realización preferida de la presente invención, la forma de dosificación de liberación controlada comprende esferoides que contienen el ingrediente activo recubierto con un recubrimiento de liberación controlada que incluye un material de liberación controlada. El término esferoides es conocido en la técnica farmacéutica y significa, por ejemplo, un gránulo esférico que tiene un diámetro de entre 0,1 mm y 2,5 mm, especialmente entre 0,5 y 2 mm.

25 [0110] Preferentemente, los esferoides se recubren de forma pelicular con un material de liberación controlada que permite la liberación del opioide (o la sal) a una velocidad controlada en un medio acuoso. El recubrimiento pelicular se selecciona para conseguir, en combinación con las otras propiedades mencionadas, la velocidad de liberación in vitro expuesta en líneas generales anteriormente (por ejemplo, por lo menos aproximadamente un 12,5% liberado después de 1 hora). Las formulaciones de recubrimiento de liberación controlada de la presente invención producen preferentemente una película resistente y continua que resulta uniforme y vistosa, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, no tóxica, inerte, y seca al tacto.

#### 30 **Recubrimientos**

35 [0111] Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una de las realizaciones, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH, por ejemplo, cuando se exponen a jugos gastrointestinales. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, dicho recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de los cambios del pH en el entorno del fluido, por ejemplo, el tracto GI. Otras realizaciones preferidas incluyen un recubrimiento dependiente del pH que libera el opioide en zonas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción el cual es capaz de proporcionar a un paciente una analgesia de por lo menos aproximadamente doce horas y preferentemente hasta veinticuatro horas. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en una zona deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra zona del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

50 [0112] Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual sobre un recubrimiento entérico se aplica como recubrimiento el fármaco sin protección y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo en el tracto gastrointestinal. Según la presente invención, se pueden usar recubrimientos que son dependientes del pH entre los que se incluyen un material de liberación controlada tal como, por ejemplo, goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zeína, y similares.

55 [0113] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una forma de dosificación controlada, sólida, estabilizada, que comprende un opioide recubierto con un material hidrófobo de liberación controlada seleccionado de entre (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una dispersión o solución orgánica o acuosa.

60 [0114] En ciertas realizaciones preferida, el recubrimiento de liberación controlada se obtiene a partir de una dispersión acuosa del material hidrófobo de liberación controlada. A continuación, el sustrato recubierto que contiene el(los) opioide(s) (por ejemplo, un núcleo de comprimido o perlas o esferoides farmacéuticos inertes) se cura hasta que se alcanza un punto final en el que el sustrato proporciona una disolución estable. El punto final de curado se puede determinar comparando el perfil (curva) de disolución de la forma de dosificación inmediatamente después del curado

5 con el perfil (curva) de disolución de la forma de dosificación después de una exposición a condiciones de almacenamiento aceleradas de, por ejemplo, por lo menos un mes a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Estas formulaciones se describen detalladamente en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493, cedidas al cesionario de la presente invención. Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación controlada que se pueden usar de acuerdo con la presente invención incluyen las patentes U.S. del cesionario n.º 5.324.351; 5.356.467 y 5.472.712.

10 **[0115]** En realizaciones preferidas, los recubrimientos de liberación controlada incluyen un plastificante tal como los correspondientes descritos más abajo en la presente memoria.

15 **[0116]** En ciertas realizaciones, es necesario aplicar un sobrerrecubrimiento en el sustrato que comprende el analgésico opioide con una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de, por ejemplo, alquilcelulosa o polímero acrílico, para obtener un nivel de aumento de peso de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 50 %, por ejemplo, entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 25%, para obtener una formulación de liberación controlada. El sobrerrecubrimiento puede ser menor o mayor dependiendo, por ejemplo, de las propiedades físicas del agente terapéuticamente activo y de la velocidad de liberación deseada, de la inclusión del plastificante en la dispersión acuosa y la forma de incorporación del mismo.

### Polímeros de Alquilcelulosa

20 **[0117]** Los celulósicos y polímeros materiales, incluyendo las alquilcelulosas, son materiales de liberación controlada muy adecuados para el recubrimiento de los sustratos, por ejemplo, perlas, comprimidos, etcétera, según la invención. Simplemente a título de ejemplo, uno de los polímeros alquilcelulósicos preferidos es la etilcelulosa, aunque el experto apreciará que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como la totalidad o parte de un recubrimiento hidrófobo según la invención.

25 **[0118]** Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etilcelulosa es el Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible en agua y a continuación emulsionando la misma en agua en presencia de un surfactante y un estabilizante. Después de una homogeneización para generar gotitas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un seudolátex. El plastificante no se incorpora en el seudolátex durante la fase de fabricación. De este modo, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de su uso.

30 **[0119]** Hay disponible comercialmente, como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.), otra dispersión acuosa de etilcelulosa. Este producto se prepara incorporando plastificante en la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara como una mezcla homogénea una masa fundida en caliente de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilo), y estabilizante (ácido oleico), la cual a continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa la cual se puede aplicar directamente sobre sustratos.

### Polímeros Acrílicos

40 **[0120]** En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material de liberación controlada que comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, aunque sin limitarse a los mismos, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

45 **[0121]** En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato amónico. Los copolímeros de metacrilato amónico son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como polímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

50 **[0122]** Para obtener un perfil deseable de disolución, puede que sea necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato amónico que presenten propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

55 **[0123]** Ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH los cuales se pueden usar según la presente invención. Por ejemplo, existe una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, conocidos también como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit® en Röhm Tech, Inc. Existen varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. El Eudragit L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a

aproximadamente un pH < 5,7 y es soluble a aproximadamente un pH > 6. El Eudragit S no se hincha a aproximadamente un pH < 6,5 y es soluble a aproximadamente un pH > 7. El Eudragit RL y el Eudragit RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros depende del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit RL y RS son independientes del pH.

5

**[0124]** En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios, siendo la relación molar de los grupos amónicos con respecto a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 en el Eudragit® RL30D y de 1:40 en el Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en jugos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y jugos digestivos.

10

**[0125]** Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación controlada que presente un perfil deseable de disolución. Se pueden obtener formulaciones de liberación controlada deseables, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante obtenido a partir de un 100 % de Eudragit® RL, un 50 % de Eudragit® RL y un 50 % de Eudragit® RS, y 10 % de Eudragit® RL:90 % de Eudragit® RS. Evidentemente, un experto en la materia reconocerá que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

15

20

#### Plastificantes

**[0126]** En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprenda una dispersión acuosa de un material hidrófobo de liberación controlada, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación controlada. Por ejemplo, como la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente elevada y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga recubrimiento de liberación controlada antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una disolución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con la mayor frecuencia entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 por ciento en peso del agente filmógeno. No obstante, la concentración del plastificante únicamente se puede determinar correctamente después de una experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento y el método de aplicación específicos.

25

30

35

40

45

**[0127]** Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa se incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo; ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque es posible que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etcétera). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

**[0128]** Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para potenciar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

50

55

**[0129]** Además, se ha observado que la adición de una pequeña cantidad de talco al recubrimiento de liberación controlada reduce la tendencia de la dispersión acuosa a adherirse durante el procesado, y actúa como agente pulidor.

50

#### Preparación de formulaciones de perlas recubiertas

**[0130]** Cuando se usa una dispersión acuosa de material hidrófobo para recubrir sustratos, por ejemplo, perlas farmacéuticas inertes tales como perlas non-pareil 18/20, a continuación una pluralidad de las perlas resultantes de liberación controlada, sólidas, estabilizadas, se puede colocar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación controlada cuando sea ingerida y entre en contacto con ella un fluido del entorno, por ejemplo, el jugo gástrico o medios de disolución.

55

60

**[0131]** Las formulaciones de las perlas estabilizadas de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente el analgésico opioide, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrófobo de liberación

60

controlada, modificando la forma en la que se adiciona el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrófobo de liberación controlada, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo de liberación controlada, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, etcétera. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o reduciendo el grosor del recubrimiento de liberación controlada.

**[0132]** Los sustratos recubiertos con un agente terapéuticamente activo se preparan, por ejemplo, disolviendo el agente terapéuticamente activo en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas nonpareil 18/20, mediante el uso de un inserto Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de recubrir las perlas para ayudar al aglutinamiento del opioide en las perlas, y/o para dar color a la solución, etcétera. Por ejemplo, a la solución se le puede adicionar un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa, etcétera, con o sin colorante (por ejemplo, Opadry<sup>®</sup>, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.), y dicha solución se puede mezclar (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora) antes de aplicar la misma sobre el sustrato. A continuación, al sustrato recubierto resultante se le puede aplicar opcionalmente un sobrerrecubrimiento con un agente de barrera, para separar el agente terapéuticamente activo con respecto al recubrimiento hidrófobo de liberación controlada.

**[0133]** Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es aquel que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede usar cualquier agente filmógeno conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no influya en la velocidad de disolución del producto final.

**[0134]** A continuación, a los sustratos se les puede aplicar un sobrerrecubrimiento con una dispersión acuosa del material hidrófobo de liberación controlada. Preferentemente, la dispersión acuosa de material hidrófobo de liberación controlada incluye además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de etilcelulosa, tales como Aquacoat<sup>®</sup> o Surelease<sup>®</sup>. Si se usa Surelease<sup>®</sup>, no es necesario adicionar por separado un plastificante. Como alternativa, se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de polímeros acrílicos tales como Eudragit<sup>®</sup>.

**[0135]** Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del agente filmógeno, el plastificante, y el sistema disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar un aspecto atractivo y distinción al producto. En lugar de la dispersión acuosa de material hidrófobo, o además de la misma, a la solución del agente terapéuticamente activo se le puede añadir color. Por ejemplo, se puede añadir color al Aquacoat<sup>®</sup> a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de titanio mediante la adición de color con cizallamiento a la solución polimérica soluble en agua y a continuación usando un cizallamiento reducido para el Aquacoat<sup>®</sup> plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede hacer que aumente el efecto de retardo del recubrimiento.

**[0136]** La dispersión acuosa plastificada de material hidrófobo de liberación controlada se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el agente terapéuticamente activo mediante pulverización usando cualquier equipo pulverizador adecuado conocido en la técnica. En uno de los métodos preferidos, se usa un sistema de lecho fluidificado de Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidifica el material del núcleo y realiza un secado mientras sobre el mismo se pulveriza el recubrimiento polimérico acrílico. Teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la forma de incorporación del plastificante, etcétera, se aplica preferentemente una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de material hidrófobo para obtener una liberación controlada predeterminada de dicho agente terapéuticamente activo cuando dicho sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, jugo gástrico. Después del recubrimiento con el material hidrófobo de liberación controlada, en las perlas se aplica opcionalmente un sobrerrecubrimiento adicional de un agente filmógeno, tal como Opadry<sup>®</sup>. Este sobrerrecubrimiento, en caso de que se proporcione, está destinado a reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

**[0137]** La liberación del agente terapéuticamente activo desde la formulación de liberación controlada de la presente invención se puede modificar adicionalmente, es decir, ajustar a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos a través del recubrimiento. La relación del material hidrófobo de liberación controlada con respecto al material soluble en agua se determina, entre otros factores, mediante la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

**[0138]** Los agentes modificadores de la liberación que actúan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

**[0139]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir agentes promotores

de la erosión tales como almidón y gomas.

[0140] Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para confeccionar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales, en la cadena polimérica, se vuelven a producir grupos carbonato.

[0141] El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable. En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0142] Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden por lo menos un conducto, orificio o un elemento similar. El conducto se puede formar con métodos tales como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El conducto puede tener cualquier forma tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etcétera.

[0143] Otro método para producir formulaciones de perlas de liberación controlada adecuadas para una administración de aproximadamente 24 horas es a través de estratificación en polvo. La patente U.S. n.º 5.411.745, cedida al cesionario de la presente invención, da a conocer la preparación de formulaciones de morfina de 24 horas preparadas a través de técnicas de estratificación en polvo utilizando un medio auxiliar de procesamiento que consta esencialmente de lactosa hidratada impalpable. Las perlas estratificadas en polvo se preparan pulverizando una solución acuosa de aglutinante sobre perlas inertes para proporcionar una superficie pegajosa, y pulverizando posteriormente un polvo que es una mezcla homogénea de sulfato de morfina y lactosa hidratada impalpable sobre las perlas pegajosas. A continuación las perlas se secan y se recubren con un material hidrófobo tal como los descritos anteriormente en la presente, para obtener la liberación deseada del fármaco cuando la formulación final se expone a fluidos del entorno. A continuación, una cantidad apropiada de las perlas de liberación controlada, por ejemplo se encapsula, para proporcionar una forma de dosificación final que proporciona concentraciones plasmáticas eficaces de morfina durante aproximadamente 12 horas.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

[0144] Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. Los mismos no deben considerarse en modo alguno como limitativos de las reivindicaciones.

#### Ejemplo 1

[0145] Se produjeron comprimidos de liberación sostenida de hidrocodona con la fórmula que se expone a continuación en la Tabla 1:

**Tabla 1**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (gramos)
Bitartrato de Hidrocodona	15,0	150,0
Lactosa Secada por Atomización	56,0	560,0
Povidona	4,0	40,0
Eudragit RS30D (sólido)	10,0	100,0
Triacetina	2,0	20,0
Alcohol Estearílico	20,0	200,0
Talco	2,0	20,0
Estearato de Magnesio	1,0	10,0
Total	110,0	1.100,0

[0146] De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Dispersión retardante: Mezclar Eudragit RS30D y Triacetina usando un mezclador *lightnin*.
2. Fundir Alcohol Estearílico.
3. Pulverizar dispersión retardante sobre Bitartrato de Hidrocodona, Lactosa Secada por Atomización, y Povidona usando un granulador de lecho fluido.
4. Secar el lote en una bandeja de acero inoxidable durante 15 minutos, o hasta alcanzar un peso constante.
5. Incorporar el Alcohol Estearílico fundido al lote usando un mezclador Hobart.
6. Secar granulación encerada sobre una bandeja de acero inoxidable durante 30 minutos, o hasta que la temperatura de granulación alcanza 35°C o menos.
7. Moler la granulación enfriada, a través de un CoMil.
8. Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un Mezclador Hobart.
9. Comprimir la granulación para obtener comprimidos usando una prensa de obtención de comprimidos.

[0147] A continuación, los comprimidos se someten a prueba en relación con la disolución usando el siguiente procedimiento:

1. Aparato: Método I USP (cestillo), 100 rpm.
2. Medio: 700 ml de SGF durante 55 minutos, y a continuación 900 ml de SIF sin enzima
3. Tiempo de muestreo: 1, 2, 4, 8 y 12 horas
4. Analítica: Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

[0148] Los parámetros de la disolución se exponen en la siguiente Tabla II:

**Tabla II**

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	39,7
2	51,5
4	67,4
8	86,4
12	96,1

[0149] A continuación se obtuvieron la Cmax y la Tmax para el Ejemplo 1 y un patrón de referencia de liberación inmediata en un estudio de biodisponibilidad comparando 15 mg de hidrocodona administrada como una formulación de liberación inmediata (Lortab 7,5 mg X 2) con la anterior formulación de CR en sujetos humanos sanos, según se expone en la siguiente Tabla III:

**Tabla III**

Datos farmacocinéticos	Bitartrato de Hidrocodona
Cmax (ng/ml) Producto de referencia de IR	35,4
Cmax (ng/ml) Producto de CR	13,4
Cmax (CR)/Cmax (IR)	38%
Tmax (horas) Producto de referencia de IR	1,32
Tmax (horas) Producto de CR	4,07

**Ejemplo 2**

[0150] Se produjeron comprimidos de hidrocodona de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla IV:

**Tabla IV**

Ingredientes	Cant/unidad (mg)	Cant/Lote (g)
Bitartrato de Hidrocodona	15,0	150,0
Lactosa Secada por Atomización	51,0	510,0
Povidona	4,0	40,0
Eudragit RS30D (sólido)	10,0	100,0
Triacetina	2,0	20,0
Alcohol Estearílico	25,0	250,0
Talco	2,0	20,0
Estearato de Magnesio	1,0	10,0
Total	110,0	1.100,0

de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

[0151] A continuación se obtuvieron los parámetros de disolución usando el procedimiento del Ejemplo 1. Los resultados se exponen en la siguiente tabla V.

Tabla V

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	36
2	45,8
4	60,5
8	78,9
12	90,4

5 **Ejemplo 3**

[0152] Se produjeron cápsulas de hidrocodona de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla VI:

10 **Tabla VI**

Ingredientes	Cant/unidad (mg)	Cant/Lote (g)
Bitartrato de Hidrocodona	15,0	320,0
Eudragit RSPO	76,0	1.520,0
Eudragit RLPO	4,0	80,0
Alcohol Estearílico	25,0	500,0
Total	120,0	2.400,0

[0153] De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Mezclar Alcohol Estearílico, Eudragit RLPO, Bitartrato de Hidrocodona, y Eudragit RSPO molidos, usando un Mezclador Hobart.
- 15 2. Extruir la granulación usando un Alimentador de Polvo, una Extrusora en Fusión (equipada con el cabezal de matriz de 6 x 1 mm), un Transportador, un Lasermike, y un Peletizador, en las siguientes condiciones:

Zona 1	10°C
Zona 2	20°C
Zona 3	120°C
Zona 4	120°C
Zona 5	120°C
Zona 6	120°C
Zona 7	95°C
Zona 8	95°C
MGA	120°C
Matriz	117°C

- 20 Velocidad de alimentación del polvo – 40g/min; velocidad de los tornillos – 185 rpm; vacío ~ 980 mBar; Transportador – tal que el diámetro de la masa extruida es 1 mm; Peletizador – tal que los pellets se cortan a 1 mm de longitud
3. Cribar pellets usando cribas de malla n.º 16 y de malla n.º 20. Recoger el material que pasa a través de la criba de malla n.º 16 y queda retenido en la criba de malla n.º 20.
4. Rellenar cápsulas de gelatina clara de tamaño n.º 2 con los pellets. Intervalo: no menor que 114 mg y no mayor que 126 mg.

25

[0154] A continuación se obtuvieron los parámetros de disolución usando el procedimiento del Ejemplo 1. Los resultados se exponen en la siguiente tabla VII:

30 **Tabla VII**

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	23,9
2	34,7
4	51,7
8	74,6
12	85,2

**Ejemplo 4**

**[0155]** Se produjeron comprimidos de oxicodona de liberación sostenida con la formulación expuesta en la siguiente Tabla VIII:

5

**Tabla VIII**

Ingrediente	Cant/Unidad (mg)	Cant/Lote (g)
HCl de Oxicodona	20,0	22,0
Lactosa Secada por Atomización	59,25	65,175
Povidona	5,0	5,5
Eudragit RS30D (sólido)	10,0	11,0
Triacetina	2,0	2,2
Alcohol Estearílico	25,0	27,5
Talco	2,5	2,75
Estearato de magnesio	1,25	1,375
Opadry Rosa Y-S-14518A	4,0	4,26
Total	129,0	141,76

10 **[0156]** De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Granulación: pulverizar la dispersión de Eudragit/Triacetina sobre el HCl de Oxicodona, la Lactosa Secada por Atomización y la Povidona usando un granulador de lecho fluido.
2. Molienda: descargar la granulación y hacerla pasar a través de un molino.
- 15 3. Encerado: fundir el alcohol estearílico y adicionarlo a la granulación molida usando un mezclador. Dejar enfriar.
4. Molienda: hacer pasar la granulación enfiada a través de un molino.
5. Lubricación: lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Compresión: comprimir la granulación para obtener comprimidos usando una prensa para comprimidos.
7. Recubrimiento pelicular: aplicar un recubrimiento pelicular acuoso a los comprimidos.

20

**[0157]** A continuación, los comprimidos se sometieron a prueba en relación con la disolución, usando el siguiente procedimiento:

1. Aparato: USP Tipo II (paleta), 150 rpm.
- 25 2. Medio: 700 ml de SGF durante la primera hora, convertidos seguidamente en 900 ml con tampón fosfato a un pH 7,5.
3. Tiempo de muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 18 y 24 horas.
4. Analítica: Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

25

30 **[0158]** Los parámetros de la disolución se exponen en la siguiente Tabla IX:

**Tabla IX**

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	45
2	55
4	70
8	87
12	96
18	101
24	102

35 **[0159]** A continuación se obtuvieron la Cmax y Tmax para el Ejemplo 4 y un patrón de referencia de liberación inmediata en un estudio de biodisponibilidad, según se expone en la siguiente Tabla X:

Tabla X

Datos farmacocinéticos	HCl de Oxidodona
Cmax (ng/ml) Producto de referencia de IR	38,2
Cmax (ng/ml) Producto de CR	21,7
Cmax (CR)/Cmax (IR)	57%
Tmax (horas) Producto de referencia de IR	1,10
Tmax (horas) Producto de CR	2,62

5 **Ejemplo 5**

[0160] Se produjeron comprimidos de morfina de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla XI:

Tabla XI

10

Ingredientes	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Sulfato de morfina	30,0	138,0
Lactosa Secada por Atomización	70,0	322,0
Hidroxietilcelulosa	10,0	46,0
Alcohol cetosteárico	35,0	161,0
Talco	3,0	13,8
Estearato de magnesio	2,0	9,2
Opadry YS-1-4729	5,0	23,0
Total	155,0	713,0

[0161] De acuerdo con el siguiente procedimiento:

15

1. Granulación: Adicionar agua al sulfato de Morfina, la Lactosa Secada por Atomización y la Hidroxietilcelulosa en un mezclador y secar usando un granulador de lecho fluido.
2. Cribado: Descargar la granulación y pasar a través de un tamiz.
3. Encerado: Fundir el alcohol cetosteárico y adicionarlo a la granulación molida usando mezclador. Dejar enfriar.
4. Cribado: Hacer pasar la granulación enfriada a través de un tamiz.
5. Lubricación: Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Compresión: Comprimir la granulación para obtener comprimidos usando una prensa para comprimidos.
7. Recubrimiento pelicular: Aplicar un recubrimiento pelicular acuoso a los comprimidos.

20

25

[0162] A continuación, los comprimidos se sometieron a prueba en relación con la disolución usando el siguiente procedimiento:

1. Aparato: Método I USP (Cestillo), 50 rpm
2. Medio: 900 ml de Agua Purificada, 37°C
3. Tiempo de muestreo: 1, 2, 3, 4, y 6 horas.
4. Analítica: detección por UV, 285 nm y 305 nm, método de los 2 puntos usando celda de 5 cm.

30

[0163] Los parámetros de disolución se exponen en la siguiente Tabla XII:

Tabla XII

35

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	34,2
2	49,9
3	64,2
4	75,5
6	90,3

**[0164]** A continuación se obtuvieron la Cmax y la Tmax para el Ejemplo 5 y un patrón de referencia de liberación inmediata en un estudio de biodisponibilidad, según se expone en la siguiente Tabla XIII:

**Tabla XIII**

Datos farmacocinéticos	Sulfato de morfina
Cmax (ng/ml) Producto de referencia de IR	22,1
Cmax (ng/ml) Producto de CR	12
Cmax (CR)/Cmax (IR)	54%
Tmax (horas) Producto de referencia de IR	0,98
Tmax (horas) Producto de CR	2,09

**Ejemplo 6**

**[0165]** Los parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 1, del Ejemplo 4 y del Ejemplo 5 se compararon entre sí. Sorprendentemente se halló que aun cuando la disolución de los comprimidos de liberación controlada de HCl de hidrocodona del ejemplo 1 era muy similar a la disolución de los comprimidos de oxycodona de liberación controlada del ejemplo 4 y los comprimidos de liberación controlada de sulfato de morfina del ejemplo 5, la relación de Cmax de CR con respecto a IR para la formulación de hidrocodona es del 38%, mientras que los comprimidos de oxycodona y los comprimidos de morfina están por encima del 50%. Los resultados comparativos se exponen en la siguiente Tabla XIV:

**Tabla XIV**

Datos farmacocinéticos	Bitartrato de Hidrocodona	HCl de Oxycodona	Sulfato de Morfina
Cmax (ng/ml) producto de referencia de IR	35,4	38,2	22,1
Cmax (ng/ml) producto de CR	13,4	21,7	12
Cmax (CR)/Cmax (IR)	38%	57%	54%
Tmax (horas) producto de referencia de IR	1,32	1,10	0,98
Tmax (horas) producto de CR	4,07	2,62	2,09

**Ejemplo 7**

**[0166]** Se efectuó una comparación farmacocinética, de etiqueta abierta, de cuatro tratamientos, monodosis, de formulaciones de hidrocodona de liberación controlada del Ejemplo 1, del Ejemplo 2, del Ejemplo 3 y dos comprimidos (Ejemplo de IR) de liberación inmediata de bitartrato de hidrocodona 7,5 mg/Acetaminofen 500 mg, en voluntarios normales en ayuno. La concentración plasmática para estas formulaciones se expone en las siguientes tablas 15 a 18:

Tabla 15

Concentración Plasmática de Hidrocodona (ng/mL) después de la administración de un (1) comprimido de 15 mg de Bitartrato de Hidrocodona de Liberación Controlada – Formulación A

5

Sujeto	Tiempo (horas)													
	-0,08	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	4,55	11,1	9,11	15,8	15,5	17,4	15,4	14,5	12,1	6,33	3,58	2,25	1,29
2	0,00	7,81	8,76	9,20	11,3	14,8	15,5	14,5	10,5	9,30	5,40	3,39	2,10	0,921
3	0,00	4,63	7,66	8,95	15,9	15,6	16,9	16,3	12,3	9,41	6,55	4,10	2,38	0,986
4	0,00	3,48	9,48	9,11	10,7	11,9	13,0	12,4	10,7	8,96	5,22	3,08	1,56	0,558
5	0,00	1,43	4,25	7,20	12,8	13,5	13,0	12,5	9,62	7,01	4,38	3,26	1,93	1,01
6	0,00	4,69	7,60	10,5	12,8	13,9	13,3	15,1	12,3	8,59	4,52	3,11	1,59	0,702
7	0,00	0,56	1,86	3,85	7,54	8,26	8,18	8,90	6,23	4,56	2,99	1,61	0,752	0,00
8	0,00	3,68	7,61	11,5	12,4	13,2	12,7	12,5	9,10	7,09	4,33	2,93	1,24	0,509
9	0,00	8,06	9,79	9,98	11,4	10,7	11,4	11,9	7,66	5,98	3,85	2,10	1,12	0,573
10	0,00	3,83	5,71	7,84	8,49	10,8	11,6	11,5	8,02	6,70	3,34	2,33	1,31	0,00
11	0,00	3,64	5,20	8,00	10,3	11,8	12,5	10,8	7,44	7,84	4,75	2,21	1,11	0,00
12	0,00	3,07	6,14	8,51	14,3	15,0	14,9	14,7	12,1	7,75	4,34	2,52	1,69	0,859
13	0,00	1,95	3,82	4,47	9,55	9,15	8,31	8,05	5,85	3,93	2,45	7,68	1,35	1,07
14	0,00	2,21	4,56	7,33	11,2	12,9	13,3	13,2	10,6	8,41	4,68	3,11	2,35	0,978
MEDIA	0,00	3,83	6,68	8,25	11,7	12,6	13,0	12,7	9,76	7,69	4,51	3,22	1,62	0,675
SD	0,00	2,13	2,62	2,10	2,48	2,31	2,70	2,41	2,54	2,09	1,15	1,44	0,513	0,425
%CV	0,00	21,7	39,2	25,5	21,2	18,3	20,8	19,0	26,0	27,2	25,5	44,7	31,7	63,0

Tabla 16

Concentración Plasmática de Hidrocodona (ng/mL) después de la administración de un (1) comprimido de 15 mg de Bitartrato de Hidrocodona de Liberación Controlada – Formulación B

10

Sujeto	Tiempo (horas)													
	-0,08	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	3,18	5,64	11,8	11,4	12,4	13,5	14,3	11,4	9,28	5,69	3,23	2,23	1,10
2	0,00	2,61	7,04	8,53	10,7	12,4	11,5	13,6	11,4	9,25	6,43	4,13	2,59	1,35
3	0,00	5,49	7,57	9,67	13,5	15,6	15,7	14,4	12,6	9,41	7,83	5,19	3,45	1,77
4	0,00	2,71	5,67	6,35	8,88	11,3	13,7	12,0	8,72	8,18	5,58	4,33	2,63	1,26
5	0,00	3,98	6,59	7,38	10,6	11,8	11,6	9,42	6,75	4,81	5,28	3,67	2,43	1,25
6	0,00	0,711	2,85	7,98	12,9	13,6	13	13,8	10,1	8,04	5,17	3,71	2,33	0,940
7	0,00	1,82	3,03	3,97	7,22	8,04	8,05	7,87	5,97	3,77	2,53	2,12	1,94	1,19
8	0,00	2,47	3,99	6,03	10,9	13,2	13,8	12,6	9,49	7,60	6,11	4,74	2,38	0,856
9	0,00	5,02	10,4	8,48	9,06	9,90	9,88	7,96	4,78	3,99	3,77	3,42	1,53	0,805
10	0,00	3,20	8,17	10,7	9,08	10,7	11,8	11,2	9,08	6,20	3,38	2,75	1,64	0,672
11	0,00	4,20	6,86	6,36	9,97	11,3	11,3	10,2	7,79	5,08	4,38	2,67	1,53	0,815
12	0,00	4,73	7,71	9,48	11,9	15,1	16,5	15,5	13,2	8,89	4,58	3,60	2,67	2,12
13	0,00	1,56	2,87	3,89	6,31	7,43	7,87	7,64	7,01	5,34	3,57	2,12	1,35	1,41
14	0,00	0,663	2,20	3,86	8,74	14,7	15,0	15,3	13,6	10,7	6,84	4,47	2,39	1,59
MEDIA	0	3,02	5,76	7,46	10,1	12	12,4	11,8	9,42	7,18	5,08	3,58	2,24	1,22
SD	0	1,53	2,45	2,53	2,03	2,45	2,61	2,81	2,77	2,27	1,48	0,943	0,556	0,408
%CV	0	50,7	42,5	33,9	20,1	20,4	21	23,8	29,4	31,6	29,1	26,3	24,8	33,4

Tabla 17

Concentración Plasmática de Hidrocodona (ng/mL) después de la administración de dos (2) comprimidos de Liberación Inmediata de Hidrocodona 7,5 mg/Acetaminofen 500 mg – Formulación C

5

Sujeto	Tiempo (horas)													
	-0,08	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	40,6	41,6	45,4	32,1	26,3	22,7	15,2	9,95	6,08	2,58	1,20	0,585	0,00
2	0,00	44,3	50,7	40,1	28,6	23,3	20,2	15,6	9,46	6,08	2,96	1,66	0,672	0,00
3	0,00	17,6	42,3	42,6	37,8	35,4	31,2	21,0	13,0	7,79	3,12	1,77	0,685	0,00
4	0,00	21,2	43,3	36,5	26,9	23,5	20,7	15,4	9,39	5,09	2,27	1,17	0,523	0,00
5	0,00	37,4	39,3	36,1	27,9	22,4	18,1	14,1	7,91	4,98	2,37	1,07	0,548	0,00
6	0,00	3,17	8,67	16,3	17,5	16,9	13,8	11,3	6,52	4,22	1,71	0,703	0,00	0,00
7	0,00	0,900	6,76	14,7	18,3	17,1	14,1	9,66	5,52	3,32	1,21	0,00	0,00	0,00
8	0,00	2,97	13,7	22,2	32,4	28,8	24,2	18,3	10,9	6,46	2,17	1,02	0,00	0,00
9	0,00	50,0	39,3	33,7	24,2	20,1	17,0	13,0	6,84	4,01	1,47	0,565	0,00	0,00
10	0,00	0,627	14,8	25,2	22,4	17,3	16,5	10,9	5,90	3,15	1,05	0,00	0,00	0,00
11	0,00	8,46	13,3	29,3	31,3	24,8	21,0	14,0	9,43	6,04	2,62	1,14	0,00	0,00
12	0,00	30,6	44,4	44,4	40,0	30,8	29,1	19,9	11,3	6,86	3,15	1,47	0,634	0,00
13	0,00	3,73	12,2	17,9	19,1	19,8	16,3	13,9	8,72	5,43	2,51	0,706	0,00	0,00
14	0,00	18,0	29,7	35,3	30,7	26,6	23,4	16,1	9,20	6,24	2,60	1,27	0,556	0,00
MEDIA	0,00	20,0	28,6	31,4	27,8	23,8	20,6	14,9	8,86	5,41	2,27	0,983	0,314	0,00
SD	0,00	17,7	16,0	10,6	6,93	5,48	5,21	3,26	2,15	1,36	0,676	0,541	0,336	0,00
%CV	0,00	88,5	55,9	33,8	24,9	23,0	25,3	21,9	24,3	25,1	29,8	55,0	107	0,00

Tabla 18

Concentración Plasmática de Hidrocodona (ng/mL) después de la administración de una (1) cápsula de 15 mg de Bitartrato de Hidrocodona de Liberación Controlada – Formulación D

10

Sujeto	Tiempo (horas)													
	-0,08	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	1,76	4,07	5,17	8,33	9,72		14,0	13,6	11,7	8,78	6,14	3,91	1,97
2	0,00	2,76	4,83	5,13	6,17	10,4	10,6	13,5	11,8	10,1	6,57	3,71	2,57	1,34
3	0,00	2,91	4,25	6,01	10,1	12,3	12,0	14,8	13,5	11,4	7,40	4,16	2,65	1,46
4	0,00	1,69	5,93	6,26	8,29	8,37	8,06	10,5	8,91	8,70	4,58	2,61	1,63	0,536
5	0,00	0,616	2,74	4,47	8,58	9,16	8,60	10,1	8,06	6,64	4,72	2,57	2,05	0,986
6	0,00	0,663	2,40	4,87	7,50	10,1	11,7	13,0	11,5	8,30	5,38	3,88	2,39	1,25
7	0,00	0,00	1,55	2,32	4,61	6,38	7,22	7,41	6,75	4,82	3,10	1,72	0,984	0,578
8	0,00	1,26	3,03	5,15	7,26	8,80	8,81	9,34	9,07	9,28	6,81	3,31	1,93	1,25
9	0,00	3,36	3,63	6,38	8,31	8,04	8,20	9,55	8,28	6,49	3,72	2,25	1,92	0,901
10	0,00	0,692	2,91	2,95	5,11	6,09	7,37	7,11	6,33	5,67	3,76	2,76	1,43	0,573
11	0,00	1,11	2,87	3,28	6,82	9,69	10,3	12,0	12,2	8,81	5,76	3,25	2,10	1,08
12	0,00	225	3,31	4,72	8,03	11,4	11,2	12,1	11,0	9,75	5,64	3,51	2,71	1,34
13	0,00	0,00	1,29	2,71	5,51	6,67	8,92	8,44	7,13	7,01	3,99	2,41	1,04	0,858
14	0,00	1,02	2,94	4,53	8,82	10,5	11,7	14,1	13,0	10,2	6,37	3,56	1,93	1,61
MEDIA	0,00	1,44	3,27	4,57	7,39	9,12	9,70	11,1	10,1	8,49	5,47	3,27	2,09	1,12
SD	0,00	1,06	1,23	1,31	1,57	1,86	1,71	2,57	2,55	2,11	1,61	1,08	0,754	0,419
%CV	0,00	73,6	37,6	28,7	21,2	20,4	17,6	23,2	25,2	24,9	29,4	33,0	36,1	37,4

[0167] Los parámetros farmacocinéticos se exponen en la siguiente Tabla 19:

Tabla 19

Parámetro	Media <sup>a</sup>		%Relación <sup>b,c</sup>	CI del 90% <sup>b</sup>	
	Ej. 1 Ayuno	Ej. IR Ayuno		Ej. Inferior	Superior
AUC(0,último) (ng•h/mL)	200,95	216,35	93,36	86,96	100,23
Cmax (ng/mL)	13,16	33,37	39,48	35,26	44,20
Tmax (h)	4,07	1,32	208,11	257,17	357,80
W50 (h)	13,41	4,67	287,38	265,91	314,15
T <sub>1/2</sub> (abs) (h)	1,64	0,69	237,65	197,73	284,44
T <sub>1/2</sub> (elim) (h)	6,44	3,09	208,78	184,43	234,20
	Ej. 2 Ayuno	Ej. IR Ayuno	Ej. 2/IR Ayuno	Ej. Inferior	Superior
AUC(0,último) (ng•h/mL)	201,57	216,35	93,21	86,82	100,07
Cmax (ng/mL)	12,42	33,37	37,36	33,37	41,83
Tmax (h)	4,20	1,32	317,57	262,19	362,83
W50 (h)	13,08	4,67	280,31	257,03	305,26
T <sub>1/2</sub> (abs) (h)	1,57	0,69	227,91	183,84	270,55
T <sub>1/2</sub> (elim) (h)	7,86	3,09	254,85	231,54	281,31
	Ej. 3 Ayuno	Ej. IR Ayuno	Ej. 3/IR Ej. Ayuno	Ej. Inferior	Superior
AUC(0,último) (ng•h/mL)	194,40	216,35	90,28	84,09	96,92
Cmax (ng/mL)	10,93	33,37	32,69	29,20	36,60
Tmax (h)	5,93	1,32	448,65	398,87	499,51
W50 (h)	16,30	4,67	349,21	328,68	376,92
T <sub>1/2</sub> (abs) (h)	2,98	0,69	431,26	395,95	482,67
T <sub>1/2</sub> (elim) (h)	6,96	3,09	225,61	200,49	250,26

<sup>a</sup>Medias geométricas para AUC(0,último) y Cmax y medias aritméticas para Tmax, W50, T<sub>1/2</sub>(abs), y T<sub>1/2</sub>(elim).  
<sup>b</sup>Relación y CI del 90% se basan en medias de mínimos cuadrados.  
<sup>c</sup>Relación (%): (Media de prueba / Media de Referencia) x 100, sobre la base de medias de mínimos cuadrados

## Ejemplo 8

5

[0168] Se produjeron comprimidos de hidrocodona de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla XX:

Tabla XX

Ingrediente	mg/comp	kg/lote
Bitartrato de hidrocodona	15	15,0
Fosfato cálcico dibásico	31	31,0
Behenato de glicerilo	10	10,0
Alcohol estearílico	22	22,0
Celulosa microcristalina	31	31,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Opadry Morado YS-1-10371-A	5,0	5,0
Agua purificada	N/A <sup>1</sup>	28,33 <sup>1</sup>
	115,0 mg	115,0 mg

<sup>1</sup>Se evapora durante el procesado y no forma parte del producto acabado.

10

[0169] De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Molienda: Hacer pasar escamas de alcohol estearílico a través de un molino.
2. Mezcla: Mezclar el Bitartrato de hidrocodona, el Fosfato cálcico dibásico, el Behenato de glicerilo, el Alcohol estearílico y Celulosa microcristalina con un mezclador adecuado.

15

3. Extrusión: Alimentar continuamente el material mezclado a una extrusora de doble tornillo, a una temperatura elevada, para ablandar y formar una masa extruida.
4. Enfriamiento: Dejar que la masa extruida se enfríe en un Transportador.
5. Molienda: Hacer pasar la masa extruida enfriada a través de un molino para obtener una granulación con un tamaño de partícula adecuado.
6. Mezcla: Mezclar la masa extruida molida con el estearato de magnesio.
7. Compresión: Comprimir la granulación resultante usando una prensa para comprimidos.
8. Recubrimiento: Preparar una solución de recubrimiento pelicular dispersando el Opadry en Agua Purificada y aplicarla a los núcleos de los comprimidos.

[0170] A continuación, los comprimidos se sometieron a prueba en relación con la disolución usando el siguiente procedimiento:

1. Aparato: Tipo I USP (cestillo), 100 rpm.
2. Medio: 700 ml de SGF (sin enzimas) durante los primeros 55 minutos, a continuación se convirtieron en 900 ml con tampón fosfato a un pH 7,5.
3. Tiempo de muestreo: 1, 2, 4, 8, y 12 horas.
4. Analítica: Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

[0171] Los parámetros de disolución se exponen en la siguiente Tabla XXI:

**Tabla XXI**

Tiempo (Horas)	% Disuelto
1	22
2	37
4	58
8	84
12	99

**Ejemplo 9**

[0172] Se proporcionó un estudio comparativo farmacocinético, cruzado de 3 vías, de una dosis única de Comprimidos de Liberación Controlada de Hidrocodona de 15 mg (Ejemplo 8) con Alimentación y en Ayuno y de Hidrocodona de 15 mg de Liberación Inmediata (2 x 7,5 mg comprimidos) sobre dos dosis Q6H en voluntarios normales en ayuno.

[0173] A continuación se obtuvieron la C<sub>max</sub> y la T<sub>max</sub> para el Ejemplo 8 y un patrón de referencia de liberación inmediata en un estudio de biodisponibilidad, según se expone en las siguientes Tablas XXII y XXIII:

**Tabla XXII**

Datos farmacocinéticos (Estado de Ayuno)	Bitartrato de Hidrocodona
C <sub>max</sub> (ng/ml) Producto de referencia de IR (Ajustado en Dosis)	43,16
C <sub>max</sub> (ng/ml) Producto de CR	17,87
C <sub>max</sub> (CR)/C <sub>max</sub> (IR)	41%
T <sub>max</sub> (horas) Producto de referencia de IR	6,42
T <sub>max</sub> (horas) Producto de CR	4,04

**Tabla XXIII**

Datos farmacocinéticos	Bitartrato de Hidrocodona CR Comprimidos de 15 mg (en Ayuno)	Bitartrato de Hidrocodona CR Comprimidos de 15 mg (con Alimentación)	Bitartrato de Hidrocodona IR 2 x Comprimidos de 7,5 mg (en Ayuno)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	17,87	19,23	21,58
C <sub>12 hora</sub>	11,06	12,84	
C <sub>12 hora</sub> /C <sub>max</sub>	62%	67%	
T <sub>max</sub> (hora)	4,04	4,81	6,42
AUC	267,43	277,58	229,33

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma sólida de dosificación oral, de liberación controlada, incluyendo la forma de dosificación una sal farmacéuticamente aceptable de hidrocodona equivalente a entre 5 mg y 60 mg de hidrocodona,
- 10 y material de liberación controlada para hacer que dicha forma de dosificación resulte adecuada para una administración de dos veces al día a un paciente, proporcionando dicha forma de dosificación una relación media  $C_{12}/C_{max}$  de entre 0,55 y 0,85 después de una primera administración a una población de pacientes,
- 15 proporcionando dicha forma de dosificación un efecto terapéutico durante por lo menos aproximadamente 12 horas, y
- la cual proporciona una liberación in-vitro de entre el 18% y el 42,5% en peso de la sal de hidrocodona desde la forma de dosificación a una hora, cuando se mide con el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 700 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) durante 55 minutos a 37°C y cambiando después a 900 ml de Fluido Intestinal Simulado (SIF) a 37°C,
- 20 la cual proporciona una velocidad de disolución in-vitro de la forma de dosificación de hidrocodona, cuando se mide con el método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de 1,2 a 37°C, de entre el 25 y el 65% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 2 horas, de entre el 45 y el 85% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 4 horas, y mayor que aproximadamente el 60% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 8 horas, y
- 25 la cual proporciona una velocidad de disolución in-vitro de la forma de dosificación de hidrocodona, cuando se mide con el método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de 7,5 a 37°C, de entre el 25 y el 65% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 2 horas, entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 85% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 4 horas, y mayor que aproximadamente el 60% en peso de sal de hidrocodona liberada después de 8 horas.
- 30 2. Forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que dicha hidrocodona está dispersada en una matriz que comprende dicho material de liberación controlada.
3. Forma de dosificación de la reivindicación 2, en la que dicha matriz está en forma de multipartículas.
- 35 4. Forma de dosificación de la reivindicación 3, en la que dichas multipartículas están comprimidas formando un comprimido.
5. Forma de dosificación de la reivindicación 3, en la que dichas multipartículas están dispuestas en una cápsula farmacéuticamente aceptable.
- 40 6. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona una relación media de  $C_{12}/C_{max}$  de entre 0,65 y 0,75.
7. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un  $T_{max}$  medio de hidrocodona en una población de pacientes, de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas después de la administración oral de la forma de dosificación.
- 45 8. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un  $T_{max}$  medio de hidrocodona en una población de pacientes, de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 horas después de la administración oral de la forma de dosificación.
- 50 9. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un  $T_{max}$  medio de hidrocodona en una población de pacientes, de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas después de la administración oral de la forma de dosificación.
- 55 10. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona una concentración plasmática media de hidrocodona de por lo menos 8 ng/ml a entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas después de su administración a una población de pacientes y proporciona una concentración plasmática media de hidrocodona de por lo menos 6 ng/ml a aproximadamente 12 horas después de su administración a una población de pacientes, basándose en la administración oral de una forma de dosificación que contiene 15 mg de bitartrato de hidrocodona.
- 60 11. Forma de dosificación de la reivindicación 10, que proporciona una concentración plasmática media de hidrocodona de por lo menos 8 ng/ml a entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 horas después de su administración a una población de pacientes.

12. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo hasta el 80% de la  $C_{max}$  media de hidrocodona, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 5 13. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo hasta el 90% de la  $C_{max}$  media de hidrocodona, de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 10 14. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un tiempo hasta el 90% de la  $C_{max}$  media de hidrocodona, de entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,2 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 15 15. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que mantiene una concentración plasmática media dentro del 80% de  $C_{max}$  durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 horas durante el intervalo de dosificación de 12 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 20 16. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que mantiene una concentración plasmática media dentro del 80% de  $C_{max}$  durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas durante el intervalo de dosificación de 12 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 25 17. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que mantiene una concentración plasmática media dentro del 90% de  $C_{max}$  durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6,5 horas durante el intervalo de dosificación de 12 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 30 18. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que mantiene una concentración plasmática media dentro del 90% de  $C_{max}$  durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 horas durante el intervalo de dosificación de 12 horas después de su administración a una población de pacientes.
- 35 19. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona una velocidad media de absorción in-vivo, desde la administración hasta  $T_{max}$ , de entre aproximadamente 1,5 mg/hora y aproximadamente 5 mg/hora, y que proporciona una velocidad media de absorción desde  $T_{max}$  hasta el final del intervalo de dosificación después de su administración a una población de pacientes, que es menor que aproximadamente 0,5 mg/hora basándose en la administración oral de una forma de dosificación que contiene 15 mg de bitartrato de hidrocodona.
- 40 20. Forma de dosificación de la reivindicación 19, que proporciona una velocidad media de absorción in-vivo, desde la administración hasta  $T_{max}$ , de entre aproximadamente 2 mg/hora y aproximadamente 4 mg/hora después de su administración a una población de pacientes.
- 40 21. Forma de dosificación de la reivindicación 19, que proporciona una velocidad media de absorción in-vivo desde  $T_{max}$  hasta el final del intervalo de dosificación de 12 horas, después de su administración a una población de pacientes, que está entre aproximadamente 0,08 mg/hora y aproximadamente 0,4 mg/hora.

Figura 1

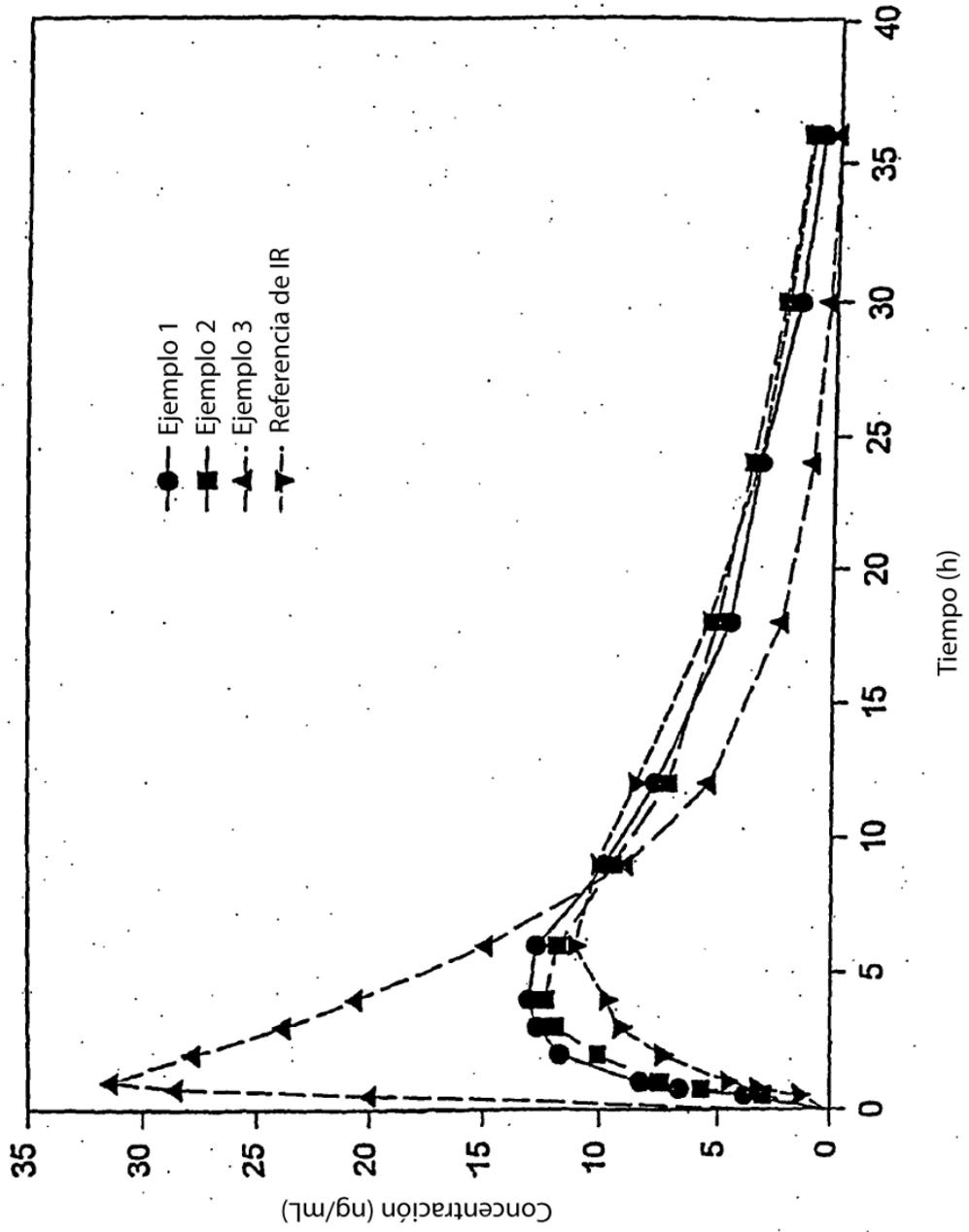


Figura 2

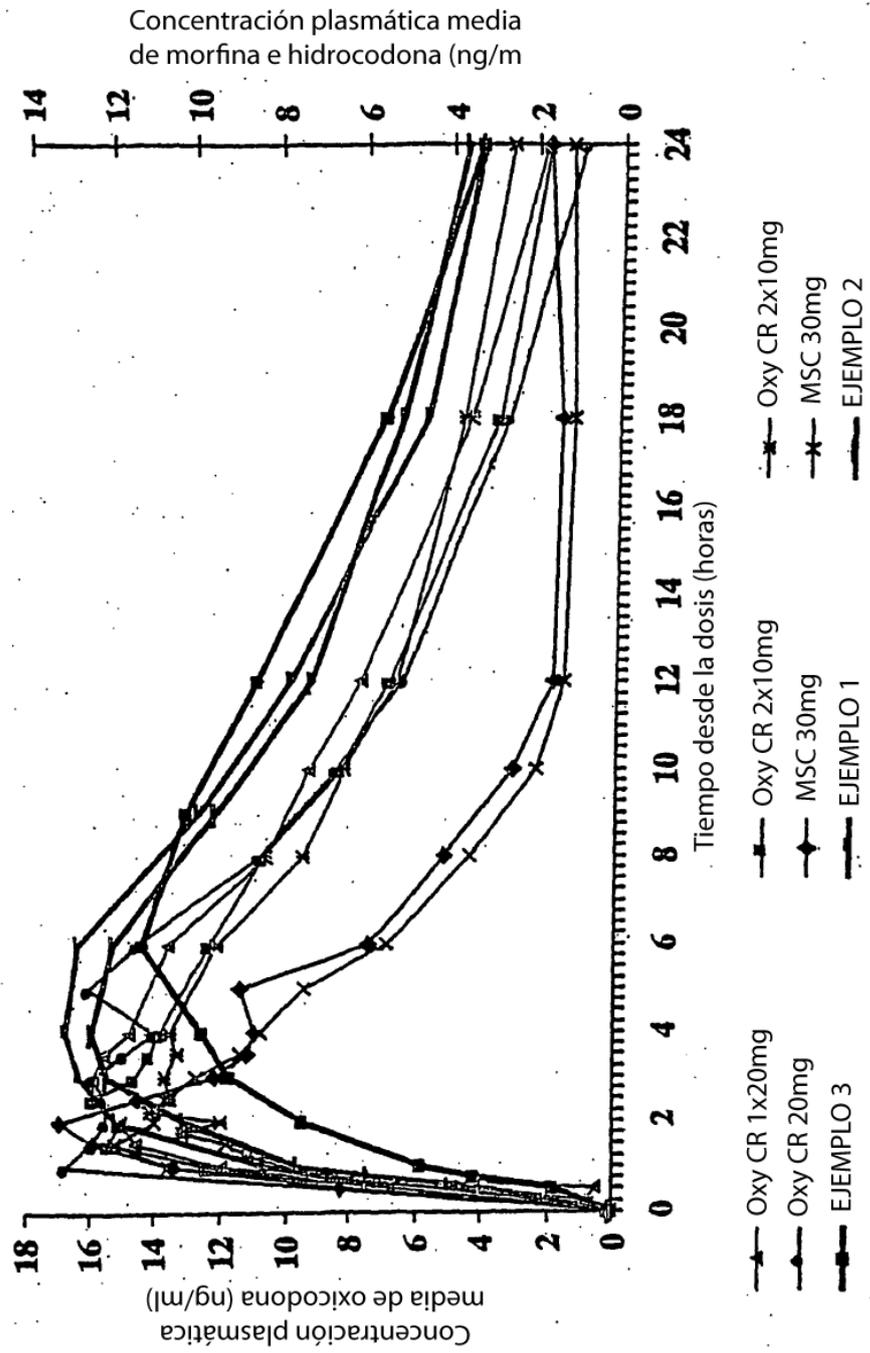


Figura 3

