

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 666**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2006 E 06836771 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1951232**

54 Título: **Métodos de reducción de liberación masiva, inducida por el alcohol, en formas posológicas orales con liberación prolongada de opioides. Métodos de reducción de la liberación masiva, inducida por el alcohol, en formas posológicas orales con liberación prolongada de opioides**

30 Prioridad:

31.10.2005 US 731995 P

18.05.2006 US 802017 P

11.08.2006 US 837049 P

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

07.05.2013

73 Titular/es:

ALZA CORPORATION (100.0%)

1900 CHARLESTON ROAD

MOUNTAIN VIEW, CA 94043-7210, US

72 Inventor/es:

SATHYAN, GAYTRI;

DAVAR, NIPUN;

HASTEDT, JAYNE;

PORS, LINDA;

CASADEVALL, GEMMA y

CRUZ, EVANGELINE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 402 666 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**ÁMBITO DE LA INVENCION**

5 La invención se refiere a métodos de administración con liberación prolongada de opioides, incluidos, entre otros posibles, la hidromorfona y la oxycodona; dichos métodos ofrecen una mejora de las propiedades en caso de coadministración de opioides y alcohol acuoso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los pacientes que toman formas de administración de opioides por vía oral con liberación prolongada, la liberación rápida de la dosis de dichas formas, inducida por el etanol, puede constituir un problema grave.

10 Las formas de administración oral con liberación prolongada de opioides están concebidas para administrar dichos opioides al paciente a lo largo de un período de tiempo prolongado. A menudo se receta un opioide en formato de administración oral con liberación prolongada para que sustituya a formas de administración oral de opioides con liberación inmediata. Por ejemplo, hay una gran demanda de formas de administración oral con liberación prolongada que se tomen una vez al día (1/d) o dos veces al día (2/d) y que
15 proporcionen alivio del dolor al paciente durante un día entero.

Por eso, la cantidad de opioide contenida en dichas formas de administración, especialmente en las formas de administración oral de opioides con liberación prolongada, de una sola toma al día, es notablemente superior a la contenida tradicionalmente en las formas de administración de opioides con liberación inmediata. Cualquier cosa que ocasione una liberación rápida de la dosis de tales formas de administración oral de opioides
20 con liberación prolongada puede provocar una sobredosis con fármacos opioides, lo que conduciría a depresión respiratoria y posiblemente incluso a la muerte.

Los inventores se han dado cuenta de que una de las causas de liberación rápida (es decir, liberación inmediata) de la dosis la constituyen las velocidades de administración aumentadas ocasionadas por la coadministración de las formas de administración oral de opioides con liberación prolongada y de alcohol acuoso
25 y, en especial, etanol acuoso. Hay diversos alcoholes que pueden aumentar la liberación, hasta velocidades indeseablemente altas, del opioide de las formas de administración oral de opioides con liberación prolongada, llegando incluso a provocar algo similar a la liberación rápida o liberación inmediata de la dosis.

Por lo tanto, sería deseable desarrollar formas de administración oral de opioides con liberación prolongada, y métodos relacionados, que no presenten los problemas asociados a las técnicas conocidas hasta ahora en este campo del conocimiento en lo referente a la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol, y en especial, en lo referente a la liberación rápida de la dosis inducida por etanol. Sería asimismo incluso más deseable que dichas formas de administración oral de opioides con liberación prolongada, y los métodos relacionados, comprendieran formas de administración oral de opioides con liberación prolongada que se tomen
30 1/d o 2/d, y los métodos correspondientes.

35 RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que se toma 1/d y que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona, alcanzada cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra a un paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1, aproximadamente.
40
45

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada y que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona en un paciente individual, alcanzada cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona en un
50
55

paciente individual, que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1, aproximadamente.

5 Y otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada y que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada; y en donde la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona, alcanzada cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1, aproximadamente.

20 Y otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona en un paciente individual, alcanzada cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis de hidromorfona en un paciente individual que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1, aproximadamente.

30 Y otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que comprende una dosis de hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, y de alcohol acuoso; la liberación de la dosis de hidromorfona de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona; y en donde la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona libera un porcentaje en peso inferior a un 80%, aproximadamente, de la dosis de hidromorfona de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que se toma 1/d y que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis del opioide, alcanzada cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra a un paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis del opioide que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1, aproximadamente.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que se toma 1/d y que comprende el opioide y una

estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis del opioide en un paciente individual, alcanzada cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis del opioide en un paciente individual, que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1, aproximadamente.

Y otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que se toma 1/d y que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; y en donde la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada del opioide, y de alcohol acuoso; la liberación del opioide de la forma de administración con liberación prolongada del opioide; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis del opioide, alcanzada cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media obtenida a partir de una única dosis del opioide que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1, aproximadamente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada del opioide, y de alcohol acuoso; la liberación del opioide de la forma de administración con liberación prolongada del opioide; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis del opioide en un paciente individual, alcanzada cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima obtenida a partir de una única dosis del opioide en un paciente individual que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1, aproximadamente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opioide, que comprende una dosis del opioide y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada del opioide, y de alcohol acuoso; la liberación de la dosis del opioide de la forma de administración con liberación prolongada del opioide; y en donde la forma de administración con liberación prolongada del opioide libera un porcentaje en peso inferior a un 80%, aproximadamente, de la dosis del opioide de la forma de administración con liberación prolongada del opioide, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

Y otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que se toma 1/d y que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se

coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una dosis única que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, y de alcohol acuoso; la liberación de hidromorfona de la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una única dosis que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una única dosis que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona, sin coadministración del alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opiode, que se toma 1/d y que comprende el opiode y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d; la coadministración a un paciente de la forma de administración de opiode 1/d con liberación prolongada, y de alcohol acuoso; la liberación del opiode de la forma de administración de opiode 1/d con liberación prolongada; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una dosis única que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración de opiode 1/d con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método que comprende: proporcionar una forma de administración con liberación prolongada de un opiode, que comprende el opiode y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración a un paciente de la forma de administración con liberación prolongada del opiode, y de alcohol acuoso; la liberación del opiode de la forma de administración con liberación prolongada del opiode; y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una única dosis que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente junto con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con una única dosis que se alcanza cuando se administra a un paciente la forma de administración con liberación prolongada del opiode, sin coadministración del alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de uso de una forma de administración con liberación prolongada de hidromorfona (es decir, una forma de administración adecuada para la administración del medicamento 1/d), y que comprende proporcionar la forma de administración a una población de pacientes que incluye individuos de los que se puede esperar que coingieran la forma de administración con una bebida alcohólica al menos ocasionalmente; y en donde la forma de administración, cuando se somete a ensayo *in vivo* en una población de sujetos de prueba, tiene:

(a) una proporción entre las medias aritméticas (preferiblemente, en condiciones de ayuno) de:

45 (i) una concentración plasmática máxima, con una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y de:

50 (ii) una concentración plasmática máxima, con una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol

55 igual o inferior a 1,9:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 1,7:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 1,5:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior 1,4:1, aproximadamente); y/o

(b) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

(i) una concentración plasmática máxima con una sola dosis de hidromorfona, en un sujeto individual de

ensayo, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

5 (ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis de hidromorfona, en el mismo sujeto individual de ensayo, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

10 igual o inferior a 5:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 4:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 3:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 2,5:1, aproximadamente); y/o

(c) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

15 (i) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

20 (ii) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

que esté comprendida en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0 (y preferiblemente, entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0, y en el caso más preferible, entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,0).

25 En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos por la forma de administración. En otras formas de realización preferidas, uno o más de, y preferiblemente, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en la solución acuosa de (a)(i), (b)(i) y/o (c)(i) está en torno a un 40% en volumen/volumen.

30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de uso de una forma de administración con liberación prolongada de la hidromorfona (es decir, una forma de administración adecuada para la administración 1/d) que comprende una dosis de hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, y dicho método comprende proporcionar la forma de administración a una población de pacientes que incluye individuos de quienes se puede esperar que, al menos ocasionalmente, coingieran la forma de administración con una bebida alcohólica; y en donde, cuando se ensaya la forma de administración mediante un método de ensayo *in vitro* en el que se utiliza un medio de ensayo que comprende alcohol acuoso a una concentración del 20% en volumen/volumen aproximadamente, dicha forma de administración libera una cantidad inferior o igual aproximadamente a un 50% del peso de la dosis de hidromorfona (preferiblemente, una cantidad inferior o igual aproximadamente a un 25% de dicho peso, y más preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 10% de dicho peso, y en el caso más preferible, inferior o igual aproximadamente a un 5% de dicho peso) dentro de un período aproximado de 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*.

En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en el medio de ensayo está en torno a un 40% en volumen/volumen.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de reducción de los efectos adversos asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol en pacientes que toman por vía oral hidromorfona de liberación prolongada, y que comprende:

proporcionar una forma de administración con liberación prolongada que comprende hidromorfona;

y

50 administrar dicha forma de administración a un paciente;

y en donde, cuando se somete a ensayo *in vivo* la forma de administración en una población de sujetos de ensayo, dicha forma de administración tiene:

ES 2 402 666 T3

(a) una proporción entre las medias aritméticas (preferiblemente, en condiciones de ayuno) de:

5 (i) una concentración plasmática máxima, con una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y de:

10 (ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol, igual o inferior a 1,9:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 1,7:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 1,5:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 1,4:1, aproximadamente); y/o

(b) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

15 (i) una concentración plasmática máxima con una sola dosis de hidromorfona, en un sujeto individual de ensayo, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

20 (ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis de hidromorfona, en el mismo sujeto individual de ensayo, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

25 igual o inferior a 5:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 4:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 3:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 2,5:1, aproximadamente); y/o

(c) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

30 (i) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática obtenida a partir de una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

35 (ii) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de hidromorfona, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

que esté comprendida en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0 (y preferiblemente, entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0, y en el caso más preferible, entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,0).

40 En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos por la forma de administración. En otras formas de realización preferidas, uno o más de, y preferiblemente, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en la solución acuosa de (a)(i), (b)(i) y/o (c)(i) está en torno a un 40% en volumen/volumen.

45 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de reducción de los efectos adversos asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol en pacientes que toman por vía oral hidromorfona de liberación prolongada, y que comprende:

proporcionar una forma de administración con liberación prolongada que comprende una dosis de hidromorfona; y

administrar la forma de administración a un paciente;

50 y en donde, cuando se somete la forma de administración a ensayo mediante un método de ensayo *in vitro* en el que se utiliza un medio de ensayo que comprende alcohol acuoso a una concentración de un 20% en

volumen/volumen aproximadamente, dicha forma de administración libera una cantidad inferior o igual aproximadamente a un 50% del peso de la dosis de hidromorfona (y preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 25% del peso, y más preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 10% del peso, y en el caso más preferible, inferior o igual aproximadamente a un 5% del peso) dentro de un período aproximado de 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*.

5

En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en el medio de ensayo está en torno a un 40% en volumen/volumen.

10

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de uso de una forma de administración con liberación prolongada de un opioide (es decir, una forma de administración adecuada para la administración del medicamento 1/d), y que comprende proporcionar la forma de administración a una población de pacientes que incluye individuos de los que se puede esperar que coingieran la forma de administración con una bebida alcohólica, al menos ocasionalmente; y en donde la forma de administración, cuando se somete a ensayo *in vivo* en una población de sujetos de prueba, tiene:

15

(a) una proporción entre las medias aritméticas (preferiblemente, en condiciones de ayuno) de:

(i) una concentración plasmática máxima, con una sola dosis del opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

20

y de:

(ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

25

igual o inferior a 1,9:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 1,7:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 1,5:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 1,4:1, aproximadamente); y/o

(b) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

30

(i) una concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, en un sujeto de ensayo individual, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

35

(ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, en el mismo sujeto de ensayo individual, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

igual o inferior a 5:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 4:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 3:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 2,5:1, aproximadamente); y/o

(c) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

40

(i) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

45

(ii) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

que esté comprendida en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0 (y preferiblemente, en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0, y en el caso más preferible, en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,0).

50

En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios

de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos por la forma de administración. En otras formas de realización preferidas, uno o más de, y preferiblemente, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en la solución acuosa de (a)(i), (b)(i) y/o (c)(i) está en torno a un 40% en volumen/volumen.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de uso de una forma de administración con liberación prolongada de un opioide (es decir, una forma de administración adecuada para la administración 1/d) que comprende una dosis de un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, y dicho método comprende proporcionar la forma de administración a una población de pacientes que incluye individuos de quienes se puede esperar que, al menos ocasionalmente, coingieran la forma de administración con una bebida alcohólica; y en donde, cuando se ensaya la forma de administración mediante un método de ensayo *in vitro* en el que se utiliza un medio de ensayo que comprende alcohol acuoso a una concentración del 20% en volumen/volumen aproximadamente, dicha forma de administración libera una cantidad inferior o igual aproximadamente a un 50% del peso de la dosis del opioide (preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 25% del peso, y más preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 10% del peso, y en el caso más preferible, inferior o igual aproximadamente a un 5% del peso) dentro de un período aproximado de 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*.

En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en el medio de ensayo está en torno a un 40% en volumen/volumen.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de reducción de los efectos adversos asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol en pacientes que toman por vía oral un opioide de liberación prolongada, y que comprende:

proporcionar una forma de administración con liberación prolongada que comprende un opioide;

y

25 administrar dicha forma de administración a un paciente;

y en donde, cuando se somete a ensayo *in vivo* la forma de administración en una población de sujetos de ensayo, dicha forma de administración tiene:

(a) una proporción entre las medias aritméticas (preferiblemente, en condiciones de ayuno) de:

30 (i) una concentración plasmática máxima, con una sola dosis de opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y de:

35 (ii) una concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

igual o inferior a 1,9:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 1,7:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 1,5:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 1,4:1, aproximadamente); y/o

40 (b) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

(i) una concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, en un sujeto de ensayo individual, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

45 y:

(ii) la concentración plasmática máxima con una sola dosis del opioide, en el mismo sujeto de ensayo individual, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol,

50 igual o inferior a 5:1, aproximadamente (y preferiblemente, igual o inferior a 4:1, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 3:1, aproximadamente, y en el caso más preferible, igual o inferior a 2,5:1, aproximadamente); y/o

(c) una proporción (preferiblemente, en condiciones de ayuno) entre:

5 (i) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga una concentración de alcohol de un 20% en volumen/volumen, aproximadamente

y:

10 (ii) un tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima obtenida a partir de una sola dosis de opioide, como consecuencia de la coingestión, dentro de un período de unos 30 minutos, de la forma de administración y de unos 240 mililitros de una solución acuosa que tenga agua en vez del alcohol, que esté comprendida en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0 (y preferiblemente, en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0, y en el caso más preferible, en el intervalo que oscila entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,0).

15 En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos por la forma de administración. En otras formas de realización preferidas, uno o más de, y preferiblemente, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en la solución acuosa de (a)(i), (b)(i) y/o (c)(i) está en torno a un 40% en volumen/volumen.

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de reducción de los efectos adversos asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol en pacientes que toman por vía oral un opioide de liberación prolongada, y que comprende:

proporcionar una forma de administración con liberación prolongada que comprende una dosis de un opioide;

y

administrar dicha forma de administración a un paciente;

25 y en donde, cuando se somete la forma de administración a ensayo mediante un método de ensayo *in vitro* en el que se utiliza un medio de ensayo que comprende alcohol acuoso a una concentración de un 20% en volumen/volumen aproximadamente, dicha forma de administración libera una cantidad inferior o igual aproximadamente a un 50% del peso de la dosis del opioide (y preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 25% del peso, y más preferiblemente, inferior o igual aproximadamente a un 10% del peso, y en el caso más preferible, inferior o igual aproximadamente a un 5% del peso) dentro de un período de unas 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*. En ciertas formas de realización preferidas de este aspecto de la presente invención, todos los criterios de ensayo *in vivo* descritos hasta aquí son satisfechos también cuando la concentración de alcohol en el medio de ensayo está en torno a un 40% en volumen/volumen.

35 En las formas de realización preferidas de todos los aspectos de la invención mencionados hasta aquí, la forma de administración con liberación prolongada del opioide (por ejemplo, hidromorfona) se proporciona a los pacientes sin advertencias especiales en el etiquetado (destinadas a médicos o pacientes) referentes a los posibles efectos mortales de la toma de la forma de administración junto con alcohol; es decir, sin advertencias que vayan más allá de la advertencia habitual en la que se informa a los pacientes de los posibles efectos secundarios de la toma de opioides (por ejemplo, somnolencia) cuando se toman con alcohol.

40 En el Apartado V (véase más adelante), titulado "Características de la invención", se establecen otros aspectos adicionales de la invención, que no la limitan. Debe considerarse que los aspectos hasta aquí mencionados de la presente invención, así como los que se establecen en el Apartado V (véase más adelante) pueden utilizarse en forma de cualesquiera combinaciones y en todas sus combinaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 En la Figura 1 se muestra una forma de administración en forma de bomba osmótica elemental, conforme con la invención.

En la Figura 2 se muestran ciertas formas de realización de formas de administración con liberación prolongada de la invención.

En la Figura 3 se muestra otra forma de administración de ejemplo.

50 En la Figura 4 se muestra otra forma de administración de ejemplo.

En las Figuras 5A-5C se muestra otra forma de administración de ejemplo.

En la Figura 6 se muestran las características de liberación *in vitro* agregadas de los comprimidos de clorhidrato de hidromorfona 16 mg, conformes con la invención, en soluciones de etanol.

En la Figura 7 se muestra una comparativa entre las características de disolución del clorhidrato de hidromorfona 16 mg, conforme con la invención, y de Palladone XL 32 mg, en presencia de alcohol acuoso.

5 En la Figura 8 se muestran las características (el “perfil”) de una concentración plasmática media (y SD [desviación estándar]) de hidromorfona.

En la Figura 9 se muestran las características de una concentración plasmática media (y SD) de hidromorfona.

10 En la Figura 10 se muestran proporciones entre C_{max} individuales: Grupo 1 - estudio con alcohol frente a estudio con administraciones duplicadas.

En la Figura 11 se muestran proporciones entre C_{max} individuales: Grupo 2 - estudio con alcohol frente a estudio con administraciones duplicadas.

En la Figura 12 se muestra la liberación de clorhidrato de oxicodona a partir de formulaciones con y sin alcohol estearílico.

15 En la Figura 13 se muestra la liberación de clorhidrato de hidromorfona a partir de formulaciones con y sin alcohol estearílico.

En la Figura 14 se muestra el efecto de Eudragit® RS PO sobre la liberación del fármaco clorhidrato de oxicodona.

20 En la Figura 15 se muestra el efecto de Eudragit® RS PO sobre la liberación del fármaco clorhidrato de hidromorfona.

En la Figura 16 se muestran los efectos relativos del alcohol estearílico, de la cera de carnauba y del aceite de ricino hidrogenado con Polioxil 60 sobre la funcionalidad de la liberación de clorhidrato de oxicodona.

En la Figura 17 se muestran las características de disolución *in vitro* de los comprimidos de OxyContin®.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 I. Formas de administración oral de opioides con liberación prolongada expuestas

Tras darse cuenta de los problemas asociados a las técnicas conocidas hasta ahora en este campo del conocimiento, descritas aquí anteriormente, los inventores descubrieron inesperadamente las formas de realización de la invención que pueden proporcionar soluciones a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol, y en especial, a la liberación rápida de la dosis inducida por el etanol.

30 Cabe señalar, respecto a este descubrimiento, que hasta ahora, en este campo del conocimiento, no se había caído en la cuenta de la utilidad de los métodos de la invención y de las formas de administración con liberación prolongada asociadas, para solucionar los problemas de liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol y, en especial, inducida por el etanol. Se han utilizado, por sus propiedades disuasorias del abuso de medicamentos, formas de administración similares a las aquí descritas, pero hasta ahora, en este campo del conocimiento, no se había dicho ni sugerido que estas estructuras se pueden utilizar para resolver los problemas asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol y, en especial, inducida por el etanol. Por ejemplo, en la Solicitud de patente estadounidense publicada nº 2005163856 de Maloney *et al.*, se describe una resina de intercambio catiónico con tamaño de partícula fino cuya inclusión en una forma de administración de oxicodona mejora la eficacia de la forma de administración respecto de las extracciones *in vitro* que podría realizar un posible consumidor abusivo (drogadicto). Sin embargo, Maloney *et al.* no afirman ni sugieren que esta propiedad podría resultar útil para resolver el problema de la liberación rápida de la dosis inducida *in vivo* por el alcohol acuoso y, en especial, por el etanol acuoso, al que se refieren los inventores de la presente invención. Dicha afirmación o sugerencia fue proporcionada por los inventores de la presente invención.

45 Prueba adicional de que hasta ahora, en este campo del conocimiento, no se conocía la utilidad de la presente invención, la constituye el hecho de que otros especialistas en la materia desarrollaron formas de administración con liberación prolongada de opioides que son, de hecho, susceptibles a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol y, en especial, inducida por el etanol. Por ejemplo, se ha notificado que los productos a base de hidromorfona con liberación extendida/prolongada Palladone® (de Purdue Pharma LP), Kadian® (de Alpharma US Pharms) y Avinza® (de Ligand Pharmaceuticals) presentan problemas de liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol y, en especial, inducida por el etanol. El hecho de que estos productos se comercializaran pese a los peligros de liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol y, en especial, inducida por el etanol, que conllevan, constituye otra prueba de que el problema y las soluciones proporcionadas en esta invención no fueron advertidos en este campo del conocimiento hasta la presente invención.

Tras darse cuenta del problema y de la solución al mismo, los inventores se plantearon una serie de formas de realización de la presente invención. En ciertas formas de realización, puede ser posible proporcionar recubrimientos de formas de administración que actúan reduciendo o previniendo la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol acuoso. En formas de realización adicionales, pueden seleccionarse ciertos componentes hidrófobos y/o hidrófilos que actúen reduciendo o previniendo la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol acuoso. En las formas de realización con recubrimiento protector de la forma de administración, los recubrimientos seleccionados pueden servir para modificar el tiempo de liberación (por ejemplo, con recubrimientos entéricos) o pueden ser resistentes a la hinchazón o a la disolución en alcohol (por ejemplo, con recubrimientos de membrana semipermeables o con ciertos recubrimientos no entéricos).

En las formas de realización en las que se seleccionan componentes hidrófobos a fin de reducir o de prevenir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol acuoso, se pueden seleccionar, de manera beneficiosa, materiales que son relativamente insolubles en agua y que sólo se hinchan de un modo mínimo en alcohol acuoso. Por ejemplo, pueden seleccionarse polímeros hidrófobos que sólo se hinchen de un modo mínimo, que sean relativamente insolubles en agua y que se hinchen y/o solubilicen de un modo igual o inferior en alcohol acuoso. En las formas de realización que comprenden componentes hidrófobos no poliméricos (como ceras o alcoholes con ácidos grasos, como el alcohol estearílico, entre otros posibles), son preferibles los que presenten menor solubilidad/hinchazón en alcohol acuoso que en agua. En las formas de realización en las que se seleccionan componentes hidrófilos a fin de reducir o de prevenir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol acuoso, se pueden seleccionar, de manera beneficiosa, materiales que son menos solubles y que tienen menor tendencia a hincharse en alcohol acuoso que en agua. Por ejemplo, pueden seleccionarse polímeros hidrófilos que presenten una hinchazón igual o menor y/o una solubilidad igual o menor en alcohol acuoso que en agua. En las formas de realización que comprenden componentes hidrófilos no poliméricos, son preferibles los que presenten menor solubilidad/hinchazón en alcohol acuoso que en agua.

Una técnica para determinar los recubrimientos y componentes hidrófobos e *hidrófobos (SIC)* que resultan deseables, útil en la práctica de esta invención, comprende forjar películas de los materiales en cuestión y probar hasta qué punto se hinchan dichos materiales en presencia de alcohol acuoso. En este ensayo con películas se pueden utilizar técnicas de selección en masa para proporcionar un amplio abanico de materiales adecuados. Se pueden utilizar técnicas similares para evaluar la solubilidad de los materiales que se deseen utilizar en la práctica de esta invención. En otros lugares del texto de la presente invención el lector encontrará ejemplos reales de materiales que se consideran útiles en la práctica de dicha invención.

Como se indica en las formas de realización de la invención que se describen en los Ejemplos (véase más adelante) y, en especial, en el Ejemplo 5, resulta posible controlar la cantidad de opioide que se libera de las formas de administración oral con liberación prolongada de los opioides cuando éstas se coadministran con alcohol acuoso. En las formas de realización que se describen más adelante, el alcohol acuoso (por ejemplo, etanol acuoso) no provoca una liberación inmediata incontrolada de opioide de las formas de realización de las formas de administración que se practican en los métodos de la invención. Por ejemplo, en el Ejemplo 5, hay aumentos dependientes de la concentración de alcohol etílico que se observan en las velocidades de liberación de hidromorfona y que ocasionan un ligero aumento de la C_{max} y un ligero descenso del T_{max} mediano cuando los tratamientos se administran en ayunas (el valor mínimo del T_{max} fue de 4 horas con alcohol, frente a 6 h con un 0% de etanol, y el aumento máximo de la C_{max} observado en cualquiera de los individuos fue de por un factor de 2,5 en el tratamiento con etanol al 40%, frente a con un 0% de etanol). Sin embargo, no se produjo una liberación rápida de la dosis grave que pudiese haber ocasionado una posible muerte.

En el Ejemplo 5, las concentraciones plasmáticas de opioide (en este caso, hidromorfona) estuvieron cerca del límite de cuantificación en el primer punto de tiempo post-dosis a las 2 horas; después, las concentraciones plasmáticas aumentaron lentamente en la totalidad de los 4 tratamientos en los grupos tanto alimentado como en ayunas. El T_{max} mediano osciló entre 12 y 16 horas y el intervalo de T_{max} fue similar en los tratamientos en ambos grupos. De estos datos parece desprenderse que la propiedad de liberación controlada de las formas de administración mencionadas se mantiene en presencia de etanol y que no se produce liberación rápida de la dosis. El mantenimiento de las características de liberación controlada casaba con el resultado *in vitro* de las formas de realización de la invención que se describen en los Ejemplos 1 y 2, que tampoco mostraron liberación rápida de la dosis incluso con una exposición continua al etanol durante 24 horas.

Estos datos obtenidos con formas de administración de la hidromorfona conformes con la invención contrastan con los resultados notificados sobre una formulación convencional de la hidromorfona conocida como Palladone® (comercializada por Purdue Pharma). En este producto se ha observado una notable cantidad de liberación rápida de la dosis tanto *in vitro* como *in vivo*. Como se aprecia en el Ejemplo 3, *in vitro* en torno a un 90% del fármaco se libera en el plazo de 1 hora en etanol. *In vivo*, el máximo factor de aumento de la C_{max} notificado a concentraciones de etanol del 4%, 20% y 40% (respecto de un 0% de alcohol) fue de en torno a x2, x6 y x16, respectivamente, para un sujeto individual, y en cuanto al aumento medio en múltiples sujetos, el máximo factor de aumento de la C_{max} notificado a concentraciones de etanol del 4%, 20% y 40% (respecto de un 0% de alcohol) fue de en torno a x1, x2 y x6, respectivamente. Véase la Alerta de FDA para profesionales sanitarios titulada "Hydromorphone Hydrochloride Extended-Release Capsules (marketed as Palladone™)" ["Cápsulas de clorhidrato de hidromorfona con liberación prolongada (comercializadas como Palladone™)], de

julio de 2005, que se puede consultar en <http://www.fda.gov/cder/dmg/InfoSheets/HCP/hydromorphoneHCP.pdf>.

Los materiales que resultan útiles para la práctica de esta invención se indican a lo largo de presente descripción y, en especial, en los Ejemplos. Se describen varios materiales que resultan útiles para la práctica de esta invención. Un hecho interesante es que OxyContin®, un producto con oxiconona de liberación prolongada que comercializa Purdue Pharma LP y que se ensaya en el Ejemplo 12 (véase más adelante), muestra signos de una liberación rápida de la dosis tan solo mínima en presencia de alcohol acuoso. Como parte de la presente invención, se ha descubierto que el excipiente alcohol estearílico puede ser el responsable de la resistencia de OxyContin® a la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol. Dicho descubrimiento constituye una prueba de la naturaleza inesperada de la presente invención. OxyContin® lleva muchos años comercializándose, pero la naturaleza de su resistencia a la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol y el descubrimiento de un posible mecanismo que explique esa resistencia se desconocían hasta el descubrimiento que aquí se presenta. Aparte de la inclusión de alcohol estearílico, en esta invención se presentan otras estrategias de formulación útiles para el desarrollo de formas de administración con liberación prolongada que proporcionan resistencia contra la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol acuoso, así como los métodos relacionados. Algunas de dichas formas de realización se describen en los Ejemplos 7 a 11.

A continuación, se procede a describir más detalladamente la invención.

II. Definiciones

Todos los porcentajes son porcentajes de peso a menos que se indique de otro modo.

Todas las publicaciones aquí citadas quedan incorporadas por referencia, en su totalidad y con todas las finalidades correspondientes, como si se hubiesen reproducido aquí enteramente.

La presente invención se entenderá mejor remitiéndose a las siguientes definiciones, a las ilustraciones y a la descripción mediante ejemplos que aquí se proporcionan.

"Administrar" o "administración" significa proporcionar un fármaco a un paciente, en una manera farmacológicamente útil. "Administrar" o "administración" se refiere también a la coingestión, por parte de un paciente, de una bebida alcohólica y de una forma de administración, así como a la provisión de una solución acuosa que contenga alcohol a un sujeto de ensayo en relación con el ensayo *in vivo* de una forma de administración.

"Alcohol" significa un compuesto orgánico que tiene de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, y en el que hay un grupo hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono, que a su vez está unido a átomos de hidrógeno y/o de carbono. En una forma de realización preferida, el alcohol comprende etanol. La "semivida terminal aparente" ($t_{1/2}$) se calcula como $0,693/k$, donde "k" significa la constante de velocidad de eliminación aparente, calculada mediante regresión lineal de la concentración plasmática transformada logarítmicamente durante la fase de eliminación lineal logarítmica terminal.

"Alcohol acuoso" significa una combinación que comprende agua y alcohol. En un alcohol acuoso pueden estar presentes cantidades variables de alcohol. Preferiblemente, el alcohol acuoso comprende entre un 1% en volumen/volumen (% v/v, es decir, volumen de alcohol/volumen total de alcohol acuoso, expresado como porcentaje) y en torno a un 100% v/v de alcohol en alcohol acuoso; más preferiblemente, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% v/v aproximadamente, y aún más preferiblemente, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 25% v/v aproximadamente, y todavía más preferiblemente, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 40% v/v aproximadamente.

El "área bajo la curva" o "ABC" es el área medida debajo de una curva de concentración plasmática de un fármaco. A menudo el ABC se especifica en términos del intervalo de tiempo a lo largo del cual se integra la curva de concentración plasmática del fármaco; por ejemplo, $ABC_{\text{principio-final}}$. Así, ABC_{0-48} se refiere al ABC obtenida integrando la curva de concentración plasmática a lo largo de un período de cero a 48 horas, donde, por convención, cero es el momento de administración, a un paciente, del fármaco o de la forma de administración que comprende el fármaco. ABC_t se refiere al área debajo de la curva de concentración plasmática desde la hora 0 hasta la última concentración detectable en el momento t, que se calcula mediante la regla trapezoidal. ABC_{inf} se refiere al valor de ABC extrapolado al infinito, calculado como la suma del ABC_t y del área extrapolada al infinito, que a su vez se calcula mediante la concentración en el momento t (C_t) dividida entre k. (Si no se podía calcular el valor $t_{1/2}$ correspondiente a un sujeto, para calcular el ABC_{inf} se utilizó el valor $t_{1/2}$ medio correspondiente al tratamiento en cuestión). " ABC_{inf} media, con dosis única y área bajo una curva de concentración plasmática-tiempo" significa la ABC_{inf} media obtenida de un total de varios pacientes o de varias administraciones al mismo paciente en diferentes ocasiones y con un reposo farmacológico entre administraciones suficiente para lograr que los niveles de fármaco desciendan hasta los niveles preadministración tras una sola administración de una forma de administración a cada paciente.

"C" significa la concentración de fármaco en el plasma o el suero sanguíneo de un sujeto, expresada

generalmente como masa por unidad de volumen (habitualmente, nanogramos por mililitro). Para mayor comodidad, esta concentración puede ser denominada también, en la presente invención, "concentración plasmática de fármaco", "concentración de fármaco en plasma" o "concentración plasmática". La concentración de fármaco en plasma en un momento dado posterior a la administración del fármaco se denota como C_{tiempo} , como en C_{9h} o C_{24h} , etc. A la concentración plasmática máxima alcanzada tras la administración de una forma de administración, obtenida directamente de los datos experimentales sin interpolación, se la denomina C_{max} . A la concentración plasmática promedio o media obtenida durante un período de interés se la denomina C_{prom} o C_{media} . "Concentración plasmática máxima media, con dosis única" significa la C_{max} media obtenida de un total de varios sujetos o de varias administraciones al mismo sujeto y con un reposo farmacológico entre administraciones suficiente para lograr que los niveles de fármaco desciendan hasta los niveles preadministración tras una sola administración de una forma de administración a cada sujeto. "Concentración plasmática máxima, con dosis única, en un paciente individual" significa la C_{max} obtenida en un solo sujeto tras una sola administración y con un reposo farmacológico respecto de administraciones anteriores (si las ha habido) suficiente para lograr que los niveles de fármaco desciendan hasta los niveles preadministración.

En una forma de realización, un método de invención comprende liberar un opioide (por ejemplo, hidromorfona, oxicodona u otros) de la forma de administración de opioide con liberación prolongada (preferiblemente, una forma de administración de opioide con liberación prolongada que se tome 1/d o 2/d), y en dicha forma de realización, la proporción entre una concentración plasmática máxima media con una sola dosis de opioide alcanzada cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media con una sola dosis de opioide alcanzada cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente, y más preferiblemente, igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

En una forma de realización, un método de invención comprende liberar un opioide (por ejemplo, hidromorfona, oxicodona u otros) de la forma de administración de opioide con liberación prolongada, y en dicha forma de realización, la proporción entre una concentración plasmática máxima con una sola dosis de opioide en un paciente individual, alcanzada cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada (preferiblemente, una forma de administración de opioide con liberación prolongada que se tome 1/d o 2/d) se coadministra al paciente con alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima con una sola dosis de opioide en el paciente individual alcanzada cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente, y más preferiblemente, igual o inferior a 4:1 aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

"Coadministrar" y "coadministración" significan administrar dos o más sustancias a un sujeto de ensayo o a (o por) un paciente dentro de un período limitado: preferiblemente dentro de un período de 180 minutos, más preferiblemente dentro de un período de 60 minutos, aún más preferiblemente dentro de un período de 45 minutos, todavía más preferiblemente dentro de un período de 30 minutos y, en el caso más preferible, dentro de un período de 15 minutos. La administración puede ser una autoadministración, como cuando un paciente toma una forma de administración que le ha sido recetada y además consume una bebida alcohólica. Dicha autoadministración incluye el consumo de una bebida alcohólica incluso si en el etiquetado de la forma de administración recetada se aconseja no consumir bebidas alcohólicas. Más en general, tal y como aquí se utilizan, los términos "coadministrar" y "coadministración" incluyen la coingestión de dos o más sustancias por un paciente o por un sujeto de ensayo, aunque siempre dentro de período limitado; en concreto, dentro de los períodos arriba indicados.

"Forma de administración" significa un opioide en un medio, transportador, vehículo o dispositivo adecuado para su administración a un paciente. "Forma de administración oral" significa una forma de administración adecuada para su administración por vía oral. En una forma de realización, las formas de administración de la invención pueden comprender una estructura de administración para liberación prolongada para la liberación prolongada del opioide; otra posibilidad es que comprendan un componente para liberación inmediata, para la liberación inmediata del opioide. En una forma de realización, las formas de administración conformes con la invención pueden incluir o excluir antagonistas de los opioides, como naltrexona, naloxona, u otros antagonistas convencionales de los opioides.

"Dosis" significa una unidad de fármaco. Por convención, la dosis se proporciona como forma de administración. Las dosis se pueden administrar a los pacientes conforme a diversas pautas de administración.

Las pautas de administración más frecuentes son una vez al día (1/d), dos veces al día (2/d) y tres veces al día (3/d). Las dosis de opioides útiles en la práctica de la presente invención oscilan entre 0,001 mg aproximadamente y 5000 mg aproximadamente; preferiblemente, oscilan entre 0,01 mg aproximadamente y 1000 mg aproximadamente; más preferiblemente, entre 0,1 mg aproximadamente y 750 mg aproximadamente; aún más preferiblemente, entre 0,5 mg aproximadamente y 500 mg aproximadamente; todavía más preferiblemente, entre 0,5 mg aproximadamente y 250 mg aproximadamente; incluso más preferiblemente, entre 1 mg aproximadamente y 100 mg aproximadamente; y en el caso más preferible, entre 1 mg aproximadamente y 50 mg aproximadamente.

"Forma de administración con liberación inmediata" significa una forma de administración que libera en torno a un 75% o más del fármaco en unos 45 minutos o menos tras la administración de dicha forma de administración a un paciente.

5 "Una vez al día" (1/d) o "dos veces al día" (2/d) se refiere a la frecuencia de la administración conforme a los métodos de la invención. Por ejemplo, una administración una vez al día significa, por lo general, una administración cada 24 horas, o lo que es lo mismo: 1/d.

10 "Opioide" significa una sustancia que se fija a los receptores de los opioides, presentes principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal, y se selecciona del grupo de los alcaloides opiáceos y del grupo de los opioides semisintéticos o completamente sintéticos. Son ejemplos de alcaloides opiáceos la morfina, la codeína y la tebaína. Son ejemplos de opioides semisintéticos los siguientes: diamorfina (heroína), oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfona, oximorfona y nicomorfina. Son ejemplos de opioides completamente sintéticos los siguientes: metadona, levometadil acetato clorhidrato (LAAM), petidina (meperidina), cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina y fenazocina. Hay otros opioides, que son conocidos para los entendidos en este campo del conocimiento. Los opioides preferidos en la práctica de esta invención comprenden los opioides que son biodisponibles por vía oral. Los opioides que más se prefieren en este contexto comprenden: morfina, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona y oxicodona. Los opioides, incluidos opioides concretos como la hidromorfona, comprenden sales farmacéuticamente aceptables y formas de bases libres o de ácidos libres de los opioides, conformes con la invención. En las formas de realización, las formas de administración oral de opioides con liberación prolongada conformes con la presente invención comprenden entre unos 0,01 mg y unos 20 1000 mg de opioide; preferiblemente, entre unos 0,1 mg y unos 500 mg de opioide; más preferiblemente, entre unos 0,25 mg y unos 300 mg de opioide; y aún más preferiblemente, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de opioide. Hay que tener en cuenta que la solubilidad en agua y/o en alcohol acuoso de los opioides conformes con la invención puede variar notablemente. En las formas de realización, la cantidad de opioide contenida en una forma de administración con liberación prolongada y/o la solubilidad en alcohol acuoso de ese opioide pueden afectar positiva o negativamente a la liberación rápida de la dosis en alcohol acuoso de las formas de administración con liberación prolongada y/o de los métodos relacionados conformes con la invención. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, la presencia en grandes cantidades de un opioide y/o una forma de opioide muy soluble en alcohol acuoso podría aumentar la probabilidad de que aparezca liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol acuoso. Y al contrario, en ciertas formas de realización, la presencia en grandes cantidades de un opioide y/o una forma de opioide muy insoluble en alcohol acuoso podría reducir la probabilidad de aparezca liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol acuoso.

35 "Estructura de administración oral para liberación prolongada" significa una estructura adecuada para la administración a un paciente, por vía oral, de uno o más fármacos; la estructura actúa para liberar el fármaco o fármacos de manera prolongada. "Estructura de administración oral osmótica para liberación prolongada" significa una estructura de administración en la que la estructura actúa mediante un mecanismo osmótico para liberar el fármaco o fármacos de manera prolongada.

40 "Paciente" significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano, que necesita una intervención terapéutica. En la presente invención, el término "paciente" se usa también para referirse a los sujetos de ensayo que participan en los ensayos *in vivo* de las formas de administración, incluso si dichos sujetos de ensayo son individuos sanos que no necesiten ninguna intervención terapéutica. Este último significado atribuido al término "paciente" deviene evidente por el contexto y por el hecho bien conocido de que no se coadministra alcohol con opioides a los individuos que necesitan una intervención terapéutica.

45 "Sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal cuyo anión no contribuya significativamente a la toxicidad o actividad farmacológica de dicha sal; como tales, dichas sales son los equivalentes farmacológicos de la base del fármaco. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales con adición de ácidos, que pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (fármaco) con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuado, como los siguientes: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o 50 ácido fosfórico.

Por lo tanto, son sales farmacéuticamente aceptables representativas las siguientes, entre otras posibles: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietidida, valerato.

60 "Curva de concentración del fármaco en plasma" o "curva de concentración plasmática del fármaco" o "curva de concentración plasmática" o "perfil plasmático" o "características de concentración plasmática" se

refieren a la curva obtenida representando gráficamente la concentración del fármaco en plasma o la concentración plasmática del fármaco o la concentración plasmática frente al tiempo. Habitualmente, la convención es que el punto cero de la escala de tiempo (por convención, en el eje x) sea el momento de la administración, a un paciente, del fármaco o forma de administración que comprende el fármaco.

5 "Período prolongado de tiempo" significa un período continuo de tiempo superior a unas 2 horas, y preferiblemente, superior a unas 4 horas, y más preferiblemente, superior a unas 8 horas, y más preferiblemente, superior a unas 10 horas, y aún más preferiblemente, superior a unas 14 horas, y en el caso más preferible, superior a unas 14 horas y de hasta unas 24 horas.

10 "Velocidad de liberación" significa la cantidad de un fármaco liberada de una forma de administración por unidad de tiempo; por ejemplo, miligramos de fármaco liberados por hora (mg/h). En el caso de las formas de administración, las velocidades de liberación de fármaco pueden medirse como velocidad de liberación de fármaco *in vitro*; es decir, una cantidad de fármaco liberada de la forma de administración por unidad de tiempo, medida en condiciones adecuadas y en un medio de ensayo adecuado.

15 En una forma de realización preferible, las velocidades de liberación indicadas en la presente invención pueden determinarse introduciendo una forma de administración, que se desee ensayar, en agua desionizada en portamuestras de bobina o rejilla metálica acoplado a un dispositivo indizador de baño USP Tipo VII en un baño de agua a una temperatura constante de 37°C. Después, se toman partes alícuotas de las soluciones utilizadas para calcular la velocidad de liberación, recogidas a intervalos de tiempo predefinidos, y se inyectan dichas alícuotas en un sistema cromatográfico dotado de un detector de ultravioletas o de índice de refracción, a fin de cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante los intervalos del ensayo. En otras formas de realización, para la práctica de esta invención se pueden utilizar otras pruebas de velocidad de liberación *in vitro* conocidas y empleadas convencionalmente; por ejemplo, se puede usar un aparato USP Tipo II, como el Distek Premiere® 5100.

25 En una forma de realización, la forma de administración de opioide con liberación prolongada de la invención libera una cantidad inferior o igual a en torno al 80% del peso, y preferiblemente inferior o igual a en torno al 70% del peso, y más preferiblemente inferior o igual a en torno al 60% del peso, y aún más preferiblemente inferior o igual a en torno al 50% del peso, y todavía más preferiblemente inferior o igual a en torno al 40% del peso, y en el caso más preferible inferior o igual a en torno al 25% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada, conforme a lo medido utilizando un método de ensayo *in vitro*, a lo largo de un tiempo especificado en presencia de una cantidad especificada de alcohol. En una forma de realización preferible, el método de ensayo *in vitro*, como los métodos de ensayo *in vitro* descritos en la presente invención o como otros métodos de ensayo *in vitro* convencionales, comprende medios de ensayo en los que se coloca la forma de administración de opioide con liberación prolongada durante el período del ensayo. En una forma de realización, la cantidad de opioide liberada de la forma de administración de opioide con liberación prolongada de la invención se mide durante un período concreto, preferiblemente durante un período de unas 24 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*, más preferiblemente durante un período de unas 12 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*, y aún más preferiblemente durante un período de unas 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*.

40 En una forma de realización, el medio o medios de ensayo comprende(n) alcohol acuoso que comprende alcohol. En una forma de realización preferible, el medio o medios de ensayo comprende(n) alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a en torno a un 20% en volumen/volumen (volumen de alcohol/volumen total del medio de ensayo), preferiblemente iguales o superiores a en torno a un 25% en volumen/volumen, más preferiblemente iguales o superiores a en torno a un 30% en volumen/volumen, aún más preferiblemente iguales o superiores a en torno a un 35% en volumen/volumen, y en el caso más preferible iguales o superiores a en torno a un 40% en volumen/volumen.

"Liberación prolongada" o "liberar prolongadamente" significa liberar continuamente, o una liberación continua de, un fármaco o una dosis de un fármaco a lo largo de un período de tiempo prolongado.

"Estructura de administración para liberación prolongada" significa uno o más elementos físicos que posibilitan la liberación prolongada de un fármaco o de una dosis de un fármaco.

50 "Forma de administración con liberación prolongada" significa un tipo de forma de administración que proporciona la liberación prolongada de un fármaco o de una dosis de un fármaco.

55 " T_{max} , tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima, con dosis única" es la mediana, obtenida de varios sujetos o de varias administraciones al mismo sujeto y con un reposo farmacológico entre administraciones suficiente para lograr que los niveles de fármaco descieran hasta los niveles preadministración, del tiempo transcurrido desde la administración a un sujeto de una forma de administración que comprende un fármaco, hasta el momento en el que se alcanza la C_{max} de dicho fármaco, tras una sola administración de la forma de administración a cada sujeto y obtenida directamente de los datos experimentales, sin interpolación. En una forma de realización, una proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al sujeto

junto con alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando se administra a un sujeto la forma de administración de opioide con liberación prolongada, pero sin coadministrarle alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0, y preferiblemente entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 1,0, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,0, y en el caso más preferible entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,0.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de fármaco que genera en un tejido, sistema, animal o ser humano la respuesta biológica o medicinal que desea obtener un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario, y que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

10 III. Formas de administración

En las formas de realización, las formas de administración con liberación prolongada de la invención están formuladas como formas de administración que se pueden administrar a los pacientes que las necesitan. A continuación se describen las formas de administración con liberación prolongada y los métodos de tratamiento que se aplican usando dichas formas de administración con liberación prolongada. El lector observará que las formas de administración con liberación prolongada que se describen a continuación son meros ejemplos.

Hay multitud de formas de administración con liberación prolongada que resultan adecuadas para uso en la presente invención. En ciertas formas de realización, la forma de administración se puede administrar por vía oral y tiene el tamaño y la forma de un comprimido o cápsula convencional. Las formas de administración que se pueden administrar por vía oral se pueden fabricar de manera conforme con uno de diversos abordajes diferentes. Por ejemplo, la forma de administración puede fabricarse como sistema difusor, tal y como lo que ocurre con un dispositivo de depósito o dispositivo matriz; como un sistema de disolución, tal y como lo que ocurre con los sistemas de disolución encapsulados (incluidas, por ejemplo, los denominados "pequeños gránulos de acción prolongada" y las perlas); como un sistema de disolución matriz, como una combinación de sistema de difusión y de disolución, o como un sistema con resina de intercambio iónico, tal y como se describe en "Pharmaceutical Sciences", Remington, 18th Ed., páginas 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.; "The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics", 3rd Ed., páginas 1-28 (1984), Lea and Febreger, Philadelphia.

En general, las formas de administración osmóticas hacen uso de la presión osmótica para generar una fuerza impulsora que hace que compartimento se embeba de líquido; dicho compartimento está formado, al menos en parte, por una membrana semipermeable que permite la libre difusión de líquido, pero no así de fármaco ni de sustancia(s) osmótica(s), si están presentes. Una ventaja importante respecto de los sistemas osmóticos es que el funcionamiento es independiente del pH y, por eso, prosigue a la velocidad determinada osmóticamente, a lo largo de un período de tiempo prolongado, incluso a medida que la forma de administración transita por el tracto gastrointestinal y encuentra microentornos diferentes que tienen valores de pH notablemente distintos. En Santus and Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature," Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21, se encuentra un estudio de tales formas de administración; dicho estudio queda incorporado a la presente invención por referencia al mismo. En las patentes estadounidenses números 3845770, 3916899, 3995631, 4008719, 4111202, 4160020, 4327725, 4578075, 4681583, 5019397 y 5156850 se describen dispositivos osmóticos para la dispensación continua de la sustancia activa.

En las patentes estadounidenses números 5633011, 5190765, 5252338, 5620705, 4931285, 5006346, 5024842 y 5160743, que quedan incorporadas a la presente invención por referencia a las mismas, se describen formas de administración con liberación prolongada osmóticas en las que una composición farmacéutica se administra como gel, suspensión o solución desde un pequeño orificio de salida por la acción de una capa expandible. Los dispositivos más habituales incluyen una capa de empuje expandible y una capa de fármaco rodeadas por una membrana semipermeable. En ciertos casos, a la capa de fármaco se la dota de un sub-recubrimiento que retrasa la liberación de la composición farmacéutica al entorno de uso o que forma un recubrimiento anillado en conjunción con la membrana semipermeable. En una forma de realización, se puede obtener protección adicional contra la liberación rápida de la dosis aplicando a la forma de administración con liberación prolongada osmótica un recubrimiento entérico, preferiblemente uno que sea insoluble en alcohol acuoso y no se hinche en alcohol acuoso ni en el pH gástrico. Para proteger la membrana semipermeable, se la puede recubrir con una película de material hidrófilo (por ejemplo, alcohol polivinílico) o hidrófobo. Si la capa deja que entre en contacto con la membrana semipermeable menos etanol, la hinchazón de la membrana semipermeable se puede evitar o minimizar.

En la Figura 1 se muestra un ejemplo de forma de administración, denominada, en este campo del conocimiento, una forma de administración en forma de bomba osmótica elemental. La forma de administración 20, que se ilustra en forma de corte transversal, se denomina también bomba osmótica elemental (BOE), y comprende una membrana semipermeable 22 que rodea y encierra un compartimento interno 24. El compartimento interno contiene una capa de un único componente, denominada, en la presente invención, capa de fármaco 26, que comprende una sustancia 28 de la invención, en una mezcla con excipientes seleccionados. Los excipientes son excipientes adaptados que proporcionan un gradiente de actividad osmótica para atraer

líquido desde un entorno externo a través de la membrana 22 y para formar una formulación compleja administrable cuando se embebe líquido. Los excipientes pueden incluir una sustancia suspensora adecuada, denominada aquí también "transportador de fármaco" 30, así como un aglutinante 32, un lubricante 34 y una sustancia osmóticamente activa denominada "agente osmótico" 36. A lo largo de la presente solicitud de patente se encuentran descritos materiales de ejemplo útiles para estos componentes.

La membrana semipermeable 22 de la forma de administración osmótica es permeable al paso de un líquido externo, como el agua y los fluidos biológicos, pero esencialmente impermeable al paso de los componentes contenidos en el compartimento interno. Los materiales útiles para formar la membrana son esencialmente no erosionables e insolubles en fluidos biológicos durante la vida útil de la forma de administración. Son polímeros representativos de los del tipo que sirven para formar la membrana semipermeable los homopolímeros y los copolímeros, como los ésteres de celulosa, los éteres de celulosa y los ésteres-éteres de celulosa. Se pueden mezclar sustancias reguladoras del flujo con el material formador de membrana a fin de modular la permeabilidad de la membrana a los líquidos. Por ejemplo, las sustancias que generan un marcado aumento de la permeabilidad a los líquidos (por ejemplo, agua) son a menudo esencialmente hidrófilas, mientras las que generan una marcada reducción de la permeabilidad al agua son esencialmente hidrófobas. Son ejemplos de sustancias reguladoras del flujo los alcoholes polihidratados, los polialquilenglicoles, los polialquilendíoles, los poliésteres de alquilenglicoles, y similares.

En funcionamiento, el gradiente osmótico que existe a través de la membrana 22 a causa de la presencia de sustancias osmóticamente activas hace que los fluidos gástricos sean embebidos a través de dicha membrana, que la capa de fármaco se hinche y que se forme una formulación compleja "administrable" (es decir, una solución, una suspensión, un gel u otra composición que puede fluir) dentro del compartimento interno. La formulación de sustancia administrable de la invención se libera a través de una salida 38 a medida que el líquido sigue entrando en el compartimento interno. Aun cuando la formulación farmacéutica se libera de la forma de administración, sigue entrando líquido en el compartimento interno, lo que impulsa una liberación continua. De esta manera, la sustancia de la invención es liberada de manera prolongada y continua a lo largo de un período prolongado.

En la Figura 2 se ilustran ciertas formas de realización de formas de administración con liberación prolongada de la invención. Se describen detalladamente formas de administración de este tipo en las patentes estadounidenses números 4612008, 5082668 y 5091190, y además, se describen más profusamente más adelante en el presente documento.

En la Figura 2 se muestra una forma de realización de un tipo de forma de administración con liberación prolongada; en concreto, la forma de administración con liberación prolongada osmótica. La primera capa de fármaco 30 comprende componentes osmóticamente activos y una cantidad de opioide inferior a la de la segunda capa de fármaco 40. El componente o componentes osmóticamente activos de la primera capa de fármaco comprende(n) un "agente osmótico", por ejemplo, sal y uno o más osmopolímeros que tiene(n) un peso(s) molecular(es) relativamente bajo(s) y que se hincha(n) a medida que se va embebiendo líquido, de manera que la liberación de este o estos osmopolímeros a través de la salida 60 se produce de modo similar a lo que ocurre en la capa de fármaco 40. En la primera capa de fármaco 30 pueden incluirse también excipientes adicionales, tales como aglutinantes, lubricantes, antioxidantes y colorantes.

La segunda capa de fármaco 40 comprende opioide en una mezcla con excipientes seleccionados, adaptados para proporcionar un gradiente de actividad osmótica a fin de impulsar líquido desde un entorno externo a través de la membrana 20 y para formar una formulación farmacéutica administrable cuando se embebe líquido. Los excipientes pueden incluir una sustancia suspensora adecuada, también denominada, en la presente invención, "transportador de fármaco", pero ninguna sustancia osmóticamente activa o "agente osmótico", como sal (cloruro sódico). Se ha descubierto que omitir la sal en la segunda capa de fármaco, que contiene una mayor proporción de la cantidad total de fármaco de la forma de administración, junto con el hecho de tener sal en la primera capa de fármaco, proporciona una velocidad de liberación ascendente aumentada, creándose una duración más prolongada de la velocidad ascendente.

La capa de fármaco 40 tiene una concentración de opioide más alta que la capa de fármaco 30.

Preferiblemente, la proporción entre la concentración de opioide de la primera capa de fármaco 30 y la concentración de opioide de la segunda capa de fármaco 40 se mantiene inferior a 1, y más preferiblemente, inferior o igual a 0,43 aproximadamente, a fin de proporcionar la velocidad de liberación esencialmente ascendente deseable.

La capa de fármaco 40 puede comprender también otros excipientes tales como lubricantes, aglutinantes, etc.

La capa de fármaco 40, al igual que lo que ocurre con la capa de fármaco 30, comprende además un transportador polimérico hidrófilo. El polímero hidrófilo contribuye a la administración controlada del opioide. Ejemplos representativos de estos polímeros son el poli(óxido de alquileo), con un peso molecular promedio en número de entre 100.000 y 750.000, incluidos el poli(óxido de etileno), el poli(óxido de metileno), el poli(óxido de

butileno) y el poli(óxido de hexileno); y una poli(carboximetilcelulosa) con un peso molecular promedio en número de entre 40.000 y 400.000, representada por poli(álcali-carboximetilcelulosa), poli(carboximetilcelulosa sódica), poli(carboximetilcelulosa de potasio) y poli(carboximetilcelulosa de litio). La capa de fármaco 40 puede comprender, además, una hidroxipropilalquilcelulosa con un peso molecular promedio en número de entre 9.200 y 125.000, que sirve para mejorar las propiedades de administración de la forma de administración, y representada por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa; así como una poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular promedio en número de entre 7.000 y 75.000 que sirve para mejorar las propiedades de flujo de la forma de administración. De entre estos polímeros se prefiere el poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio en número de entre 100.000 y 300.000. Se prefieren especialmente los transportadores que se erosionan en el entorno gástrico (transportadores bioerosionables).

Otros transportadores que se pueden incorporar a la capa de fármaco 40, y/o a la capa de fármaco 30, son los carbohidratos que muestran suficiente actividad osmótica para ser utilizados solos o junto con otros agentes osmóticos. Tales carbohidratos comprenden monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Son ejemplos representativos las maltodextrinas (es decir, polímeros de glucosa producidos mediante hidrólisis del almidón de maíz) y los azúcares; estos últimos comprenden lactosa, glucosa, rafinosa, sacarosa, manitol, sorbitol y similares. Las maltodextrinas preferidas son las que tienen una equivalencia con la dextrosa (ED) de 20 o inferior; preferiblemente aquellas con una ED comprendida entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20, y a menudo, de 9 a 20. Se ha hallado que es útil la maltodextrina que tiene una ED de 9 a 12.

La capa de fármaco 40 y la capa de fármaco 30 serán, habitualmente, una composición esencialmente seca, con <1% de agua en peso, formada por compresión del transportador, del opioide y de otros excipientes en forma de una capa.

La capa de fármaco 40 puede formarse a partir de partículas por una fragmentación que produce el tamaño del fármaco y el tamaño del polímero acompañante que se usa en la fabricación de dicha capa de fármaco, habitualmente como un núcleo en el que está que contenido el compuesto, en función del modo y manera de la invención. Los métodos para producir partículas incluyen granulación, rociado en seco, cribado, liofilización, aplastamiento, trituración, trituración por inyección, micronización y picado, produciéndose el tamaño de partícula, en micras, deseado.

El proceso puede ser llevado a cabo por equipos reductores del tamaño, como un molino micropulverizador, un molino triturador de energía líquida, un molino triturador, una trituradora de rodillos, una trituradora de martillo, una trituradora de desgaste, una trituradora ranuradora, un molino de bolas, un molino de bolas vibratorio, un molino pulverizador de impacto, una pulverizadora centrífuga, una trituradora de bastos y una trituradora de finos. El tamaño de la partícula puede determinarse mediante tamizado; por ejemplo, con un tamiz grande, un tamiz plano, un tamiz vibratorio, un tamiz giratorio, un tamiz agitador, un tamiz oscilante y un tamiz de pistón. Los procesos y los equipos utilizados para preparar partículas de fármaco y de transportador se describen en "Pharmaceutical Sciences", Remington, 17th Ed., páginas 1585-1594 (1985), "Chemical Engineers Handbook", Perry, 6th Ed., páginas 21-13 a 21-19 (1984), "Journal of Pharmaceutical Sciences", Parrot, Vol. 61, No. 6, páginas 813-829 (1974) y "Chemical Engineer", Hixon, páginas 94-103 (1990).

La primera capa de fármaco 30 comprende el ingrediente activo en una mezcla con excipientes seleccionados; son excipientes adaptados que proporcionan un gradiente de actividad osmótica para impulsar líquido desde un entorno externo a través de la membrana 20 y para formar una formulación farmacológica administrable una vez que se ha embebido líquido. Los excipientes pueden incluir una sustancia suspensora adecuada, también denominada, en la presente invención, "transportador de fármaco", y una sustancia osmóticamente activa o "agente osmótico", como la sal. Otros excipientes que pueden estar incluidos son: lubricantes, aglutinantes, etc. Un hallazgo sorprendente es que cuando la primera capa de fármaco componente 30 comprende un componente osmóticamente activo y una menor cantidad de fármaco activo que en la segunda capa de fármaco componente 40, puede crearse una velocidad de liberación ascendente mejorada, que proporciona una mayor duración de la velocidad de liberación.

Habitualmente, el componente osmóticamente activo de la primera capa de fármaco comprende un agente osmótico y uno o más osmopolímero(s) con pesos moleculares relativamente pequeños, que se hinchan a medida que se embebe líquido, de manera que la liberación de dichos osmopolímeros a través de la salida 60 se produce de un modo similar al que acaece en la capa de fármaco 40.

La proporción entre la concentración de opioide de la primera capa de fármaco y de la segunda capa de fármaco modifica la pendiente de la velocidad de liberación. La pendiente de la velocidad de liberación se calcula como la diferencia entre la velocidad de liberación máxima y la velocidad de liberación alcanzada en el primer punto de tiempo posterior al inicio (por ejemplo, a las 6 horas), dividida entre la velocidad de liberación media calculada entre estos dos puntos de tiempo.

Opcionalmente, tanto la capa de fármaco 30 como la capa de fármaco 40 (ambas) pueden contener surfactantes y desintegrantes. Son surfactantes representativos los que tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de en torno a 10-25, como el polietilenglicol 400 monoestearato, el polioxietileno-4-sorbitán

monolaurato, el polioxietilen-20-sorbitán monooleato, el polioxietilen-20-sorbitán monopalmitato, el polioxietilen-20-monolaurato, el polioxietilen-40-estearato, el oleato sódico y similares.

Los desintegrantes pueden seleccionarse de los siguientes grupos de sustancias: almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas, y almidones, celulosas y polímeros con enlaces cruzados. Son desintegrantes representativos el almidón de maíz, el almidón de patata, la croscarmelosa, la crospovidona, el glicolato sódico de almidón, el Veegum HV, la metilcelulosa, el ágar, la bentonita, la carboximetilcelulosa, el ácido algínico, la goma guar, y similares.

La membrana 20 se forma de modo que sea permeable al paso de un líquido externo, como el agua y los fluidos biológicos, pero esencialmente impermeable al paso del opioide, del agente osmótico, del osmopolímero y similares. Como tal, es semipermeable. Las composiciones selectivamente semipermeables que se usan para formar la membrana 20 son esencialmente no erosionables e insolubles en fluidos biológicos durante la vida útil de la forma de administración.

Los polímeros representativos que se usan para formar la membrana 20 comprenden los homopolímeros semipermeables, los copolímeros semipermeables, y similares. En una forma de realización actualmente preferida, las composiciones pueden comprender ésteres celulósicos, éteres celulósicos y ésteres-éteres celulósicos. Habitualmente los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (GS), en la unidad anhidroglucosa, que oscila entre superior a cero (0) y hasta 3. Por "grado de sustitución" se entiende el número promedio de grupos hidroxilo presentes originalmente en la unidad anhidroglucosa que son sustituidos por un grupo sustituyente o convertidos en otro grupo. La unidad anhidroglucosa puede estar parcial o completamente sustituida con grupos del tipo acilo, alcanóilo, alquenoílo, aroílo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato, grupos formadores de polímeros semipermeables, y similares. Habitualmente, las composiciones semipermeables incluyen una sustancia seleccionada del grupo que consta de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, alcanilatos mono-, di- y tricelulósicos, mono-, di- y trialquilatos, mono-, di- y triarilatos, y similares.

Ejemplos de polímeros son, entre otros, el acetato de celulosa con un GS de 1,8 a 2,3 y un contenido de acetilo del 32 al 39,9%, el diacetato de celulosa con un GS de 1 a 2 y un contenido de acetilo del 21% al 35%, el triacetato de celulosa con un GS de 2 a 3 y un contenido de acetilo del 34% al 44,8%, y similares. Son polímeros celulósicos más específicos el propionato de celulosa con un GS de 1,8 y un contenido de propionilo del 38,5%, el acetato-propionato de celulosa con un contenido de acetilo del 1,5 al 7% y un contenido de acetilo del 39 al 42%, el acetato-propionato de celulosa con un contenido de acetilo del 2,5 al 3%, un contenido medio de propionilo del 39,2 al 45% y un contenido de hidroxilo del 2,8 al 5,4%, el acetato-butilato de celulosa con un GS de 1,8, un contenido de acetilo del 13 al 15% y un contenido de butirilo del 34 al 39%, el acetato-butilato de celulosa con un contenido de acetilo del 2 al 29%, un contenido de butirilo del 17 al 53% y un contenido de hidroxilo del 0,5 al 4,7%, triacilatos de celulosa con un GS de 2,6 a 3, tales como el trivalerato de celulosa, el trilamato de celulosa, el tripalmitato de celulosa, el trioctanoato de celulosa y el tripropionato de celulosa; diésteres de celulosa con un GS de 2,2 a 2,6, tales como el disuccinato de celulosa, el dipalmitato de celulosa, el dioctanoato de celulosa, el dicarpilato de celulosa, y similares; ésteres mixtos de celulosa, tales como el acetato-valerato de celulosa, el acetato-succinato de celulosa, el propionato-succinato de celulosa, el acetato-octanoato de celulosa, el valerato-palmitato de celulosa, el acetato-heptonato de celulosa, y similares. Los polímeros semipermeables se mencionan en la patente estadounidense número 4077407 y se pueden sintetizar mediante los procedimientos que se describen en "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Vol. 3, páginas 325 a 354, 1964, publicada por Interscience Publishers, Inc., New York.

Otros polímeros semipermeables adicionales que pueden servir para formar la membrana semipermeable pueden comprender, por ejemplo, el acetaldehído-dimetil-acetato de celulosa, el acetato-etilcarbamato de celulosa, el acetato-metilcarbamato de celulosa, el dimetilaminoacetato de celulosa, la poliamida semipermeable, los poliuretanos semipermeables, los poliestirenos sulfonatados semipermeables; los polímeros selectivamente semipermeables con enlaces cruzados, formados por la coprecipitación de un polianión y un policación como se describe en las patentes estadounidenses números 3173876, 3276586, 3541005, 3541006 y 3546142; los polímeros semipermeables que se describen en la patente estadounidense número 3133132; derivados semipermeables del poliestireno; poli(estirensulfonato sódico) semipermeable, poli(cloruro vinilbenciltremetilamónico) semipermeable; polímeros semipermeables que muestran una permeabilidad a líquidos de 10^{-5} a 10^{-2} (cc. mil/cm h.atm), expresada como diferencias por atmósfera de presión hidrostática u osmótica a través de una membrana semipermeable. Los polímeros ya constan como conocidos en este campo del conocimiento en las patentes estadounidenses números 3845770, 3916899 y 4160020, así como en "Handbook of Common Polymers", por Scott, J. R., y Roff, W. J., 1971, publicado por CRC Press, Cleveland, Ohio.

La membrana 20 puede comprender también una sustancia reguladora del flujo. La sustancia reguladora del flujo es un compuesto que se añade para que contribuya a regular la permeabilidad a líquidos o flujo a través de la membrana 20. La sustancia reguladora del flujo puede ser una sustancia aumentadora del flujo o reductora del flujo. Puede seleccionarse con anterioridad para aumentar o reducir el flujo de líquidos. Las

5 sustancias que generan un marcado aumento de la permeabilidad a los líquidos (por ejemplo, agua) son a menudo esencialmente hidrófilas, mientras las que generan una marcada reducción de la permeabilidad a líquidos como el agua son esencialmente hidrófobas. En general, la cantidad de sustancia reguladora en la membrana 20, cuando se la incorpora allí, es de aproximadamente un 0,01% en peso a aproximadamente un 20% en peso, o más. En una forma de realización, son sustancias reguladoras del flujo que aumentan el flujo, por ejemplo, las siguientes: alcoholes polihidratados, polialquilenglicoles, polialquilendioles, poliésteres de alquilenglicoles, y similares. Aumentadores del flujo habituales son, por ejemplo: polietilenglicol 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000, poli(etilenglicol-co-propilenglicol), y similares; glicoles de bajo peso molecular, como polipropilenglicol, polibutilenglicol y poliamilenglicol; polialquilendioles tales como poli(1,3-propanodiol), poli(1,4-butanodiol), poli(1,6-hexanodiol), y similares; dioles alifáticos como 1,3-butilenglicol, 1,4-pentametilenglicol, 1,4-hexametilenglicol, y similares; alquientrioles como glicerina, 1,2,3-butanotriol, 1,2,4-hexanotriol, 1,3,6-hexanotriol y similares; ésteres tales como dipropionato de etilenglicol, butirato de etilenglicol, dipropionato de butilenglicol, ésteres de acetato y glicerol, y similares. Son sustancias reductoras del flujo representativas, por ejemplo, los ftalatos sustituidos con un alquilo o un alcoxi o con un grupo alquilo y también con un grupo alcoxi, como dietilftalato, dimetoxietilftalato, dimetilftalato y [di(2-etilhexil)ftalato], los arilftalatos, como trifenilftalato, butilbencilftalato; las sales insolubles como sulfato de calcio, sulfato de bario, fosfato cálcico, y similares; óxidos insolubles como óxido de titanio; polímeros en forma de polvo, gránulos y similares, como poliestireno, polimetilmetacrilato, policarbonato y polisulfona; ésteres como los ésteres de ácido cítrico esterificados con grupos alquilo de cadena larga; sustancias de relleno inertes y esencialmente impermeables en agua; resinas compatibles con materiales formadores de membranas basadas en la celulosa, y similares.

25 Otros materiales que se pueden utilizar para formar la membrana 20 y conferir propiedades de flexibilidad y alargamiento a la pared, para hacer que la membrana sea menos quebradiza, y para proporcionar mayor resistencia a la rotura, son, por ejemplo, plastificantes basados en el ftalato, como dibencilftalato, dihexilftalato, butiloctilftalato, ftalatos de cadena recta de seis a once carbonos, como di-isononilftalato, di-isodecilftalato, y similares. Los plastificantes pueden también no estar basados en los ftalatos; por ejemplo, triacetín, dioctil azelato, tallato epoxidizado, tri-isooctil trimelitato, tri-isononil trimelitato, acetato isobutirato de sacarosa, aceite de soja epoxidizado, y similares. La cantidad de plastificante contenida en una membrana, cuando se lo incorpora allí, es de aproximadamente un 0,01% en peso a aproximadamente un 20% en peso, o más.

30 La capa de empuje 50 comprende una capa expandible dispuesta de manera que entra en contacto con la segunda capa de fármaco 40, como se ilustra en la Figura 2. La capa de empuje 50 comprende un polímero que se embebe de un líquido acuoso o fluido biológico y que se hincha y empuja a la composición farmacéutica a través de la salida del dispositivo.

35 La capa expandible comprende, en una forma de realización, una composición hidroactivada que se hincha en presencia de agua (por ejemplo, el agua presente en los fluidos gástricos). Puede comprender una composición osmótica, muy práctica, que comprende un soluto osmótico que muestra un gradiente de presión osmótica a través de la membrana semipermeable, contra un líquido externo presente en el entorno de uso. En otra forma de realización, la capa hidroactivada comprende un hidrogel que se embebe de líquido o que absorbe líquido en la capa a través de la membrana semipermeable externa. La membrana semipermeable no es tóxica. 40 Mantiene su integridad fisicoquímica durante su funcionamiento y está esencialmente libre de interacción con la capa expandible.

45 En una forma de realización preferida, la capa expandible comprende una capa hidrófila que comprende un polímero hidrófilo, conocido también como osmopolímero. Los osmopolímeros tienen la propiedad de embeberse de líquido. Son polímeros hidrófilos que se hinchan; interaccionan con el agua y con los fluidos biológicos acuosos y se hinchan o expanden hasta alcanzar un estado de equilibrio. Los osmopolímeros tienen capacidad para hincharse en agua y en los fluidos biológicos y retienen dentro de la estructura del polímero una porción importante del líquido embebido. Los osmopolímeros se hinchan o expanden en muy alto grado; habitualmente, pueden multiplicar su propio volumen desde por 2 hasta por 50. Los osmopolímeros pueden no tener enlaces cruzados, o tenerlos. En una forma de realización, los polímeros hidrófilos, hinchables, tienen una 50 cantidad baja de enlaces cruzados, y dichos enlaces cruzados están formados por enlaces covalentes o iónicos o regiones cristalinas residuales tras la hinchazón. Los osmopolímeros pueden ser de origen vegetal, animal o sintético.

55 Los osmopolímeros son polímeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos adecuados para la presente finalidad son, entre otros: poli(hidroxi-alquil metacrilato) con un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolitos; poli(alcohol vinílico) con poco acetato residual, unido, mediante enlaces cruzados, con glicoxal, formaldehído o glutaraldehído y con un grado de polimerización de 200 a 30.000; una mezcla de metilcelulosa, ágar unido mediante enlaces cruzados y carboximetilcelulosa; una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, una mezcla de 60 carboximetilcelulosa sódica y metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; carboximetilcelulosa potásica; un copolímero que se hincha en agua, insoluble en agua, formado a partir de una dispersión de copolímero, finamente dividido, de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno formando enlaces

5 cruzados con de 0,001 a unos 0,5 moles de sustancia saturada formadora de enlaces cruzados por mol de anhídrido maleico por copolímero; polímeros de N-vinil-lactamos que se pueden hinchar en agua; gel de polioxietileno-polioxipropileno; goma garrofín; gel poliacrílico; gel de poliéster; gel poliúrico; gel de poliéter; gel poliamídico; gel policelulósico; gel de poligoma; hidrogeles inicialmente secos que se embeben de agua, y absorben agua, que penetra en el hidrogel cristalino y reduce su temperatura de cristalización; y similares.

10 Otros osmopolímeros representativos son los constituidos por polímeros que forman hidrogeles; por ejemplo, Carbopol™, carboxipolímero ácido, un polímero de ácido acrílico unido mediante enlaces cruzados con una polialilsacarosa, conocido también como carboxipolimetileno, y polímero de carboxivinilo con un peso molecular de 250.000 a 4.000.000; poliacrilamidas Cyanamer™; polímeros de anhídrido indenomaleico, que pueden hincharse y que tienen enlaces cruzados; ácido poliacrílico Good-rite™ con un peso molecular de 80.000 a 200.000; polímero de óxido de polietileno Polyox™ con un peso molecular de 100.000 a 5.000.000 y superior; copolímeros de injertos de almidón; polisacáridos de polímeros de acrilato Aqua-Keeps™ compuestos de unidades de glucosa condensadas, tales como poliglurano unido, mediante enlaces cruzados, a diéster; y similares. Polímeros representativos que forman hidrogeles ya constan como conocidos en este campo del conocimiento en las patentes estadounidenses números 3865108, 4002173 y 4207893; así como en "Handbook of Common Polymers", por Scott y Roff, publicado por Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio. La cantidad de osmopolímero que comprende una capa hidroactivada puede oscilar entre aproximadamente el 5% y el 100%.

20 En otro tipo de fabricación, la capa expandible puede comprender un compuesto osmóticamente eficaz que comprende compuestos inorgánicos y orgánicos que generan un gradiente de presión osmótica a través de una membrana semipermeable contra un líquido externo. Los compuestos osmóticamente eficaces, como ocurre con los osmopolímeros, hacen que entre líquido en el sistema osmótico, con lo que deviene disponible líquido que puede ejercer presión contra la pared interna (en algunas formas de realización, la capa barrera y/o la membrana de la cápsula blanda o dura) para expulsar el ingrediente activo de la forma de administración. Los compuestos osmóticamente eficaces se conocen también como solutos osmóticamente eficaces y como "agentes osmóticos". Los solutos osmóticamente eficaces que se pueden usar comprenden sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato potásico, sulfato sódico, sulfato de litio, fosfato ácido de potasio, manitol, urea, inositol, succinato de magnesio, ácido tartárico, hidratos de carbono como la rafinosa, la sacarosa, la glucosa, la lactosa, el sorbitol, y mezclas de dichas sustancias. La cantidad de agente osmótico puede oscilar entre aproximadamente el 5% y el 100% del peso de la capa. Opcionalmente, la capa expandible comprende un osmopolímero y un agente osmótico, siendo la cantidad total de osmopolímero y agente osmótico igual al 100%. Los solutos osmóticamente eficaces ya constan como conocidos en este campo del conocimiento en la patente estadounidense número 4783337.

35 El sub-recubrimiento protector, la pared interna 90, es permeable al paso de líquido que entra en el compartimento definido por la membrana 20. La pared 90 proporciona una función lubricante que facilita el movimiento de la primera capa de fármaco 30, de la segunda capa de fármaco 40 y de la capa de empuje 50 hacia la salida 60. La pared 90 puede formarse a partir de excipientes y materiales hidrófilos. La pared 90 promueve la liberación de la composición farmacéutica desde el compartimento y reduce la cantidad de composición farmacéutica residual que queda en el compartimento al final del período de administración, especialmente si el gel, la suspensión o la solución de la composición farmacéutica que se está dispensando está en un estado muy viscoso durante el período de tiempo en el que se dispensa. Se ha observado que, en las formas de administración con sustancias hidrófobas y sin pared interna, pueden quedar cantidades residuales de fármaco significativas dentro del dispositivo una vez finalizado el período de administración. En algunos casos, realizando un ensayo de velocidad de liberación, se ha visto que al final de un período de veinticuatro horas pueden quedar dentro de la forma de administración cantidades de un 20% o más. Especialmente en el caso de los compuestos activos muy costosos económicamente, una mejora reporta importantes ventajas económicas, ya que no resulta necesario cargar la capa de fármaco con un exceso de fármaco para asegurarse de que se administrará la cantidad mínima del fármaco requerido. La membrana interna 90 puede estar formada como un recubrimiento aplicado sobre el núcleo comprimido.

50 Habitualmente, la pared 90 puede tener un grosor de 0,01 a 5 mm, y más habitualmente, de 0,5 a 5 mm, y comprende una sustancia seleccionada del grupo de los hidrogeles, la gelatina, los óxidos de polietileno de bajo peso molecular (ejemplo: peso molecular inferior a 100.000), las hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxiiisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa e hidroxifenilcelulosa) y las hidroxialquil-alquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa), y mezclas de estas sustancias. Las hidroxialquilcelulosas comprenden polímeros con un peso molecular promedio en número de 9.500 a 1.250.000. Resultan útiles, por ejemplo, las hidroxipropilcelulosas con pesos moleculares promedios en número de 80.000 a 850.000. La pared 90 puede prepararse a partir de soluciones o suspensiones convencionales de los materiales mencionados en solventes acuosos o en solventes orgánicos inertes.

Los materiales preferidos para la pared 90 son hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona [poli(vinilpirrolidona)], polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

60 Los más preferidos son mezclas de hidroxipropilcelulosa y povidona, preparadas en solventes orgánicos, especialmente solventes orgánicos polares como los alcoholes inferiores que tienen de 1 a 8 átomos

de carbono; preferiblemente etanol, mezclas de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa preparadas en una solución acuosa, y mezclas de hidroxietilcelulosa y polietilenglicol preparadas en una solución acuosa. Más preferiblemente, la pared 90 comprende una mezcla de hidroxipropilcelulosa y providona preparada en etanol.

5 Se prefiere que la pared 90 comprenda entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 90% de hidroxipropilcelulosa identificada como EF con un peso molecular promedio de en torno a 80.000 y entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 50% de polivinilpirrolidona identificada como K29-32.

10 Un hecho que resulta muy práctico es que el peso de la pared 90 que se aplica sobre el núcleo comprimido puede correlacionarse con el grosor de la pared 90 y con el fármaco residual que queda dentro de una forma de administración, mediante un ensayo de velocidad de liberación como el aquí descrito. Así, durante las operaciones de fabricación, se puede controlar el grosor de la pared 90 controlando el peso de la pared 90 empleado en la operación de recubrimiento.

15 Cuando la pared 90 se forma como sub-recubrimiento, es decir, recubriendo el compuesto en forma de comprimido incluida una capa (primera capa de fármaco, segunda capa de fármaco y capa de empuje) o todas esas capas, la pared 90 puede rellenar las irregularidades superficiales formadas en el núcleo por el proceso de fabricación de comprimidos. La superficie externa lisa resultante facilita el desplazamiento entre el núcleo del compuesto recubierto y la membrana semipermeable durante la dispensación del fármaco, lo que hace que quede una menor cantidad de composición farmacéutica residual en el dispositivo al final del período de administración. Cuando la pared 90 se fabrica con un material formador de geles, el contacto con el agua en el entorno de uso facilita la formación del recubrimiento interno tipo gel o parecido a un gel, que tiene una viscosidad que puede promover y aumentar el desplazamiento entre la membrana 20 y la capa de fármaco 30 y la capa de fármaco 40.

25 El recubrimiento en cuba puede utilizarse de forma muy práctica para fabricar la forma de administración, completa salvo por el orificio de salida. En el sistema de recubrimiento en cuba, la composición formadora de pared para la pared o la membrana, según el caso, es depositada mediante rociado sucesivo de la composición adecuada de la membrana sobre el núcleo tricapa o multicapa comprimido que comprende las capas de fármaco, la capa barrera opcional y la capa de empuje, junto con volteo en una cuba giratoria. Se utiliza un recubridor de cuba, dada su disponibilidad a escala comercial. Se pueden utilizar otras técnicas para recubrir el núcleo comprimido. Una vez recubierta la membrana, es secada en un horno de aire forzado o en un horno con temperatura y humedad controladas, para que la forma de administración quede libre del solvente o solventes empleado(s) en la fabricación. Convencionalmente, las condiciones de secado se eligen en función del equipo disponible, de las condiciones ambientales, de los solventes, los recubrimientos, el grosor del recubrimiento, y factores similares.

30 También pueden emplearse otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, la membrana o las paredes de la forma de administración pueden formarse mediante una técnica en la que se usa el procedimiento de suspensión en aire. Dicho procedimiento consiste en suspender y voltear el núcleo comprimido en una corriente de aire y la composición formadora de membranas semipermeable, hasta que la membrana se aplica al núcleo. El procedimiento de suspensión en aire resulta adecuado para formar independientemente la membrana de la forma de administración. El procedimiento de suspensión en aire se describe en la patente estadounidense número 2799241, así como en J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, páginas 451-459 (1959), e *ibíd.*, Vol. 49, páginas 82-84 (1960). La forma de administración puede recubrirse también con un recubridor por suspensión en aire Wurster® usando, por ejemplo, metanol con dicloruro de metileno como cosolvente para el material formador de la membrana. Se puede usar un recubridor por suspensión en aire Aeromatic® empleando un cosolvente.

35 En una forma de realización, a la forma de administración con liberación prolongada de la invención se la dota de al menos una salida 60, como se ilustra en la Figura 2. La salida 60 coopera con el núcleo comprimido para la liberación uniforme del fármaco de la forma de administración. La salida puede proporcionarse durante la fabricación de la forma de administración o durante la administración del fármaco por la forma de administración en un entorno de uso líquido.

40 Se taladran uno o más orificios de salida en el extremo de la capa de fármaco de la forma de administración, y además puede recubrirse la forma de administración con sobrerrecubrimientos solubles en agua opcionales, que pueden ser de colores (por ejemplo, recubrimientos coloreados Opadry) o transparentes (por ejemplo, "Opadry Clear"), a fin de proporcionar la forma de administración acabada.

45 La salida 60 puede incluir un orificio que está formado o se puede formar a partir de una sustancia o polímero que se erosiona, se disuelve o es lixiviado de la membrana externa para, así, formar un orificio de salida. La sustancia o polímero puede incluir, por ejemplo, un ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionable en la pared semipermeable; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) que puede ser retirado por el agua; un compuesto lixiviable como, por ejemplo, un formador de poros que puede ser retirado por los líquidos, seleccionado del grupo que comprende sal inorgánica y orgánica, óxido e hidrato de carbono.

50 Se puede formar una salida, o una pluralidad de salidas, lixiviando una sustancia seleccionada del grupo comprendido por sorbitol, lactosa, fructosa, glucosa, manosa, galactosa, talosa, cloruro sódico, cloruro de

potasio, citrato sódico y manitol, a fin de proporcionar un orificio de salida con poros dimensionados para liberación uniforme.

5 La salida puede tener cualquier forma, como redondeada, triangular, cuadrada, elíptica y similares, para la liberación, de la forma de administración, de una dosis medida uniforme de un fármaco. La forma de administración con liberación prolongada puede construirse con una o más salidas, espaciadas entre sí en una o más superficies de la forma de administración con liberación prolongada.

10 Para formar el orificio de salida puede utilizarse taladrado, incluido el taladrado mecánico y mediante láser, a través de la membrana semipermeable. Tales salidas y equipos para la formación de dichas salidas se describen en la patente estadounidense número 3916899, por Theeuwes y Higuchi, y en la patente estadounidense número 4088864, por Theeuwes, *et al.* Actualmente se prefiere utilizar dos salidas de idéntico diámetro. En una forma de realización preferida, la salida 60 penetra a través del sub-recubrimiento 90, si está presente, hasta la capa de fármaco 30.

15 Las formas de administración conformes con las formas de realización descritas en la Figura 1 se fabrican siguiendo técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de dosificación puede fabricarse mediante la técnica de granulación húmeda. En la técnica de granulación húmeda, se mezclan el fármaco y el transportador usando un solvente orgánico (por ejemplo, etanol anhidro desnaturalizado) como el líquido de granulación. Los demás ingredientes pueden disolverse en una porción del líquido de granulación (por ejemplo, el solvente arriba descrito), y esta última mezcla húmeda preparada se añade lentamente a la mezcla del fármaco con mezclador continuo en la mezcladora. Se añade líquido granulador hasta que se produce una mezcla húmeda; esa mezcla de masa húmeda se fuerza a través de un tamiz predeterminado hasta que queda depositada en bandejas de horno. La mezcla se seca durante un período de 18 a 24 horas a una temperatura de 24°C a 35°C en un horno de aire forzado. Entonces, se ajusta el tamaño de los gránulos secados.

25 Después, se añade a los gránulos de fármaco estearato de magnesio u otro lubricante adecuado, se insertan dichos gránulos en jarras de trituración y se mezclan en una trituradora de jarra durante 10 minutos. La composición se prensa para formar una capa; por ejemplo, en una prensa Manesty® o en una prensa Korsch LCT. Para un núcleo tricapa, se colocan gránulos o polvos de las composiciones de la capa de fármaco y de la composición de la capa de empuje secuencialmente en un troquel del tamaño adecuado, aplicándose pasos de compresión intermedios a cada una de las dos primeras capas, y después, un paso de compresión definitivo tras la adición de la última capa al troquel para formar el núcleo tricapa. Habitualmente, la compresión intermedia tiene lugar bajo una fuerza de en torno a 50-100 Newtons. La compresión del paso definitivo tiene lugar a una fuerza de 3500 Newtons o superior; a menudo, a 3500-5000 Newtons. Se cargan los núcleos comprimidos en una prensa de recubrimiento en seco, por ejemplo, una prensa de recubrimiento en seco Kilian®, y posteriormente se recubren con los materiales de membrana como se ha descrito anteriormente.

35 En otra forma de realización, el fármaco y otros ingredientes que comprende la capa de fármaco se mezclan y presan formando una capa sólida. La capa posee dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del área que la capa debe ocupar en la forma de administración, y además posee dimensiones que se corresponden con las de la capa de empuje, si se incluye, para formar una disposición de contacto con la misma. También se pueden mezclar el fármaco y otros ingredientes con un solvente, y en forma sólida o semisólida por métodos convencionales tales como la trituración con bolas, satinado, agitación o trituración con rodillos, para luego prensarlos a fin de darles la forma previamente elegida. Después, si está incluida una capa con composición de osmopolímero, se la pone en contacto con la capa de fármaco de una manera similar. La disposición en capas de la formulación farmacológica y la capa de osmopolímero se puede obtener empleando técnicas de prensado bicapa convencionales. Para la preparación del núcleo tricapa puede seguirse un procedimiento análogo. Después, los núcleos comprimidos pueden recubrirse con el material de la pared y con el material de membrana semipermeable anteriormente descritos.

45 Otro proceso de fabricación que puede utilizarse comprende mezclar los ingredientes en polvo de cada capa en una granuladora con lecho líquido. Una vez que los ingredientes en polvo se mezclan en seco en la granuladora, se rocía un líquido granulador como, por ejemplo, poli(vinilpirrolidona) en agua, sobre los polvos. Después, los polvos recubiertos se secan en la granuladora. Con este proceso se granulan todos los ingredientes allí presentes a la vez que se añade el líquido granulador. Una vez secos los gránulos, se incorpora (por mezcla) a la granulación un lubricante como, por ejemplo, ácido esteárico o estearato magnésico, usando una mezcladora (por ejemplo, una mezcladora en V o una mezcladora de arrastre). Luego, se presan los gránulos de la manera indicada anteriormente.

55 Los solventes representativos adecuados para fabricar los componentes de la forma de administración comprenden solventes orgánicos acuosos o inertes que no perjudican a los materiales empleados en el sistema. Dichos solventes incluyen, de manera amplia, sustancias seleccionadas del grupo que comprende solventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidratos de carbono alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos y mezclas de los mismos. Los solventes habituales incluyen acetona, alcohol diacetónico, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, n-butil acetato, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, éter

monoétilico de etilenglicol, acetato monoétilico de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano y tetracloruro de carbono, nitropropano y tetracloroetano, etil éter, isopropil éter, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas como cloruro sódico, cloruro cálcico y similares, y mezclas de lo anterior, como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

Un hecho importante que hay que tener en cuenta en la práctica de esta invención es el estado físico del opioide que debe ser administrado por la forma de administración. En ciertas formas de realización, los opioides pueden estar en estado de pasta o en estado líquido. En tales casos las formas de administración sólidas pueden no resultar adecuadas para uso en la práctica de esta invención y, en su lugar, deben utilizarse formas de administración capaces de administrar sustancias en estado de pasta o en estado líquido.

La presente invención proporciona una formulación líquida de sustancias para uso con dispositivos osmóticos orales. Los dispositivos osmóticos orales para administrar formulaciones líquidas, y métodos para usarlos, ya constan como conocidos en este campo del conocimiento; por ejemplo, de las maneras descritas y reivindicadas en las siguientes patentes estadounidenses titularidad de ALZA Corporation: 6419952, 6174547, 6551613, 5324280, 4111201 y 6174547. En las solicitudes de patentes internacionales números WO 98/06380, WO 98/23263 y WO 99/62496 pueden encontrarse métodos de uso de los dispositivos osmóticos orales para la administración de sustancias terapéuticas a una velocidad de liberación ascendente.

Son transportadores líquidos representativos para la presente invención los solventes lipófilos (por ejemplo, aceites y lípidos), los surfactantes y los solventes hidrófilos. Son solventes lipófilos representativos los siguientes (entre otros): Capmul PG-8, Caprol MPO, Capryol 90, Plurol Oleique CC 497, Capmul MCM, Labrafac PG, alcohol N-decílico, Caprol 10G100, ácido oleico, vitamina E, Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, alcohol laurílico, Captex 355EP, Captex 500, triglicérido caprílico/cáprico, Peceol, Caprol ET, Labrafil M2125 CS, Labrafac CC, Labrafil M 1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45, nirstato de isopropilo, Caprol PGE 860, aceite de oliva, Plurol Oleique, aceite de cacahuete, Captex 300 Low C6, y ácido cáprico.

Son surfactantes representativos los siguientes (entre otros): Vitamina E TPGS, Cremophor (variedades EL, EL-P y RH40), Labrasol, Tween (variedades 20, 60, 80), Pluronic (variedades L-31, L-35, L-42, L-64 y L-121), Acconon S-35, Solutol HS-15 y Span (variedades 20 y 80). Son solventes hidrófilos representativos los siguientes (entre otros): isosorbida dimetil éter, polietilenglicol (PEG variedades 300, 400, 600, 3000, 4000, 6000 y 8000) y propilenglicol (PG).

El profesional entendido en la materia entenderá que en la presente invención puede utilizarse toda formulación que comprenda una dosis suficiente de opioide solubilizada en un transportador líquido adecuado para su administración a un sujeto y para uso en un dispositivo osmótico. En una forma de realización de ejemplo de la presente invención, el transportador líquido es PG, Solutol, Cremophor EL o una combinación de éstos.

La formulación líquida conforme con la presente invención también puede comprender, por ejemplo, excipientes adicionales tales como un antioxidante, un mejorador de la permeación, y similares. Se pueden proporcionar antioxidantes que reduzcan la velocidad de oxidación de todo material auto-oxidable presente en la cápsula (o que, de hecho, detengan la oxidación). Los antioxidantes representativos pueden comprender una sustancia seleccionada del siguiente grupo: ácido ascórbico, alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, ascorbatos, isoascorbatos, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido nordihidroguaiarético; ésteres del ácido del ajo que comprendan al menos 3 átomos de carbono que comprendan una sustancia seleccionado del grupo que comprende propil gallato, octil gallato, decil gallato, decil gallato (SIC); 6-etoxi-2,2,4-trimetil-1,2-dihidro-guainolina; N-acetil-2,6-di-t-butil-p-aminofenol; butil tirosina; 3-terbutil-4-hidroxianisol; 2-terbutil-4-hidroxianisol; 4-cloro-2,6-diterbutilfenol; 2,6-diterbutil p-metoxifenol; 2,6-diterbutil-p-cresol; antioxidantes poliméricos; sales fisiológicamente aceptables de ácido ascórbico con trihidroxibutirofenona, ácido eritórbico, ascorbilacetato; ascorbato cálcico, ascorbato sódico, bisulfito sódico; y similares. La cantidad de antioxidante utilizado con la finalidad de la presente invención puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 25% del peso total de la composición presente en el lumen. Los antioxidantes ya constan como conocidos en este campo del conocimiento en las patentes estadounidenses números 2707154, 3573936, 3637772, 4038434, 4186465 y 4559237, que quedan incorporadas por referencia a las mismas, en su totalidad y con todas las finalidades correspondientes, a la presente invención.

La formulación líquida de la invención puede comprender mejoradores de la permeación, que faciliten la absorción del fármaco en el entorno de uso. Dichos mejoradores pueden, por ejemplo, abrir las denominadas "zonas de oclusión" en el tracto gastrointestinal, o modificar el efecto de los componentes celulares (como la p-glicoproteína y similares). Mejoradores adecuados pueden ser las sales metaloalcalinas del ácido salicílico, como el salicilato sódico, y del ácido caprílico o cáprico, como el caprilato sódico o el caprato sódico, y similares. Los mejoradores pueden incluir, por ejemplo, sales biliares, como el desoxicolato sódico. En las patentes estadounidenses números 5112817 y 5643909 se describen diversos moduladores de la p-glicoproteína. En la patente estadounidense número 5824638 se describen diversos otros compuestos y materiales mejoradores de

la absorción. Los mejoradores se pueden utilizar por sí solos o como mezclas en combinación con otros mejoradores.

En ciertas formas de realización, las sustancias de la invención se administran como formulación autoemulsificadora. Al igual que los demás transportadores líquidos, el surfactante actúa previniendo la agregación, reduciendo la tensión interfacial entre los componentes, mejorando el libre flujo de los componentes, y reduciendo la incidencia de retención de los componentes dentro de la forma de administración. La formulación en forma de emulsión de esta invención comprende un surfactante que confiere emulsificación. Pueden ser ejemplos de surfactantes representativos también, además de los surfactantes arriba enumerados, una sustancia seleccionada del grupo que comprende aceite de ricino polioxietileno que comprenda óxido de etileno a una concentración de 9 a 15 moles, monoalmitato de sorbitán polioxietileno, mono- y tri-estearato que comprenda 20 moles de óxido de etileno, monoestearato de sorbitán polioxietileno que comprenda 4 moles de óxido de etileno, trioleato de sorbitán polioxietileno que comprenda 20 moles de óxido de etileno, polioxietileno-lauril éter, ácido esteárico polioxietileno que comprenda de 40 a 50 moles de óxido de etileno, alcohol estearílico polioxietileno que comprenda 2 moles de óxido de etileno, y alcohol oleílico polioxietileno que comprenda 2 moles de óxido de etileno. Los surfactantes se pueden comprar de la empresa Atlas Chemical Industries.

Las formulaciones farmacológicas emulsificadas de la presente invención pueden comprender, inicialmente, un aceite y un surfactante no iónico. La fase aceite de la emulsión comprende cualquier aceite farmacéuticamente aceptable que no sea inmiscible en agua. El aceite puede ser un líquido comestible como, por ejemplo, un éster no polar de un ácido graso insaturado, o derivado de tales ésteres o mezclas de tales ésteres. El aceite puede ser de origen vegetal, mineral, animal o marino. Además de los surfactantes arriba enumerados, otros ejemplos de aceites no tóxicos son, entre otros posibles, una sustancia seleccionada del grupo que comprende aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de almendra, aceite mineral, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de palma, manteca de cacao, aceite de cártamo, una mezcla de mono- y di-glicéridos de 16 a 18 átomos de carbono, ácidos grasos insaturados, triglicéridos fraccionados derivados de aceite de coco, triglicéridos líquidos fraccionados derivados de ácidos grasos de cadena corta de 10 a 15 átomos de carbono, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados, triglicéridos acetilados, oleína (también conocida como trioleato de glicerilo), palmitina (también conocida como tripalmitato de glicerilo), estearina (también conocida como triestearato de glicerilo), hexiléster de ácido láurico, oleiléster de ácido oleico, glicéridos etoxilados glicolizados de aceites naturales, ácidos grasos de cadena ramificada con 13 moléculas de óxido de etileno, y deciléster de ácido oleico. La concentración de aceite o de derivado de aceite en la formulación en emulsión puede oscilar entre aproximadamente el 1% en peso y aproximadamente el 40% en peso, siendo el % de peso agregado de todos los constituyentes de la preparación en forma de emulsión igual al 100% en peso. Los aceites se describen en "Pharmaceutical Sciences", por Remington, 17th Ed., páginas 403-405, (1985), publicado por Mark Publishing Co., en "Encyclopedia of Chemistry", por Van Nostrand Reinhold, 4th Ed., páginas 644-645, (1984) publicada por Van Nostrand Reinhold Co., y en la patente estadounidense número 4259323.

Por lo general, la cantidad de opioide que se incorpora a las formas de administración de la presente invención oscila entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 90%, en peso, de la composición; dicho porcentaje varía en función de la indicación terapéutica y del período de administración deseado: cada 12 horas, cada 24 horas, etc. En función de la dosis de opioide que se desea administrar, se puede administrar una o más de las formas de administración.

Las formas de administración osmóticas de la presente invención pueden poseer dos formas bien diferenciadas: cápsula blanda (que se ilustra en la Fig. 3) y cápsula dura (que se ilustra en la Fig. 4). Preferiblemente, la cápsula blanda, tal y como se usa en la presente invención, comprende, en su forma definitiva, una pieza. La cápsula de una pieza está construida de modo que está sellada; la formulación farmacéutica está encapsulada dentro. La cápsula se puede fabricar mediante diversos procesos, incluidos el proceso en placa, el proceso en troquel giratorio, el proceso en troquel de rodillo y el proceso continuo. A continuación se cita un ejemplo de proceso en placa. En el proceso en placa se usa un conjunto de moldes. Se extiende, sobre el molde inferior, una hoja templada de un material formador de láminas de cápsulas preparado; después, se vierte la formulación sobre dicho molde cubierto con la hoja. Después, se coloca una segunda hoja del material formador de láminas sobre la formulación, y luego, el molde superior. El conjunto de moldes se coloca debajo de una prensa y se aplica presión, con o sin calor, para formar una cápsula unitaria. Las cápsulas se lavan con un solvente para eliminar el exceso de formulación de sustancias del exterior de la cápsula, y la cápsula secada por aire se encapsula con una pared semipermeable. En el proceso en troquel giratorio se utilizan dos películas continuas de material formador de láminas de cápsulas; se hace converger dichas películas continuas entre un par de troqueles giratorios y una cuña de inyección. El proceso rellena y sella la cápsula en dos operaciones coincidentes. En este proceso, se alimentan las hojas de material formador de láminas de cápsulas sobre rodillos guía, y luego hacia abajo entre el inyector en forma de cuña y los troqueles giratorios.

La formulación de sustancias que se debe encapsular fluye por gravedad hasta el interior de una bomba con desplazamiento positivo. La bomba mide la formulación de sustancias que pasa a través del inyector

en forma de cuña y hasta el interior de las hojas entre los rodillos del troquel. La parte inferior de la cuña contiene pequeños orificios alineados con las cavidades de troquelación de los rodillos del troquel. La cápsula está más o menos semisellada cuando la presión de la formulación de sustancia bombeada fuerza a las hojas hasta el interior de las cavidades de troquelación, donde se rellenan las cápsulas, se les da forma, se las sella herméticamente y se las recorta de las hojas de material formador de láminas de cápsulas, todo ello simultáneamente. El sellado de la cápsula se logra mediante la presión mecánica que se ejerce sobre los rodillos del troquel y mediante el calentamiento de las hojas de material formador de láminas de cápsulas por parte de la cuña. Tras su fabricación, las cápsulas llenas la formulación de sustancia son secadas en presencia de aire forzado, y encapsuladas con una lámina semipermeable.

El proceso de troquel de rodillo produce cápsulas conduciendo dos películas de material formador de láminas de cápsulas entre un conjunto de troqueles verticales. Los troqueles, conforme se cierran, abren y vuelven a cerrar, etc., actúan como una placa vertical continua que forma fila tras fila de cavidades a lo largo de la película. Las cavidades se llenan con una formulación conforme con la invención, y a medida que dichas cavidades se mueven a través de los troqueles, son selladas, se les da forma y son recortadas de la película en movimiento, conforme las cápsulas se llenan con la formulación de sustancia. Después, se produce un recubrimiento con una lámina encapsuladora semipermeable, siendo la cápsula el resultado final. El proceso continuo es un sistema de fabricación en el que también se usan troqueles giratorios, con la característica adicional de que el proceso es capaz de llenar satisfactoriamente una cápsula blanda con ingrediente activo en forma de polvo seco, y no sólo de encapsular líquidos. La cápsula rellena del proceso continuo es encapsulada con un material polimérico semipermeable, dando como resultado final la cápsula. En las patentes estadounidenses números 4627850 y 6419952 se describen procedimientos para la fabricación de cápsulas blandas.

Las formas de administración de la presente invención pueden fabricarse también a partir de una composición moldeable por inyección, mediante una técnica de moldeo por inyección. Las composiciones moldeables por inyección que se proporcionan para el moldeo por inyección de la membrana semipermeable comprenden un polímero termoplástico, o bien, una mezcla de polímeros termoplásticos e ingredientes de moldeo por inyección opcionales. Los polímeros termoplásticos que se pueden usar con la finalidad de la presente invención comprenden polímeros que tienen una temperatura de reblandecimiento baja; por ejemplo, inferior a 200°C, y preferiblemente comprendida en el intervalo de 40°C a 180°C. Preferiblemente, dichos polímeros son resinas sintéticas, resinas polimerizadas por adición, tales como poliamidas, resinas obtenidas de diepóxidos y de alcanolaminas primarias, resinas de glicerina y anhídridos ftálicos, polimetano, resinas polivinílicas, resinas poliméricas con posiciones terminales libres o con grupos carboxilo o carboxamida esterificados, por ejemplo con ácido acrílico, acrilamida o ésteres de ácido acrílico, policaprolactona, y sus copolímeros con diláctido, diglicólido, valerolactona y decalactona, una composición de resina que comprende policaprolactona y óxido de polialquileno, y una composición de resina que comprende policaprolactona, un óxido de polialquileno tal como óxido de polietileno, una poli(celulosa) tal como poli(hidroxipropilmetilcelulosa), poli(hidroxiethylmetilcelulosa) y poli(hidroxipropilcelulosa). La composición formadora de membranas puede comprender ingredientes opcionales para la formación de membranas, tales como polietilenglicol, talco, alcohol polivinílico, lactosa o polivinilpirrolidona. Las composiciones para la formación de una composición polimérica moldeable por inyección pueden comprender un 100% de polímero termoplástico. En otra forma de realización la composición comprende de un 10% a un 99% de un polímero termoplástico y de 1% a un 90% de un polímero diferente, totalizando, entre ambos tipos de polímero, el 100%. La invención proporciona también una composición polimérica termoplástica que comprende de un 1% a un 98% de un primer polímero termoplástico, de un 1% a un 90% de un segundo polímero diferente y de un 1% a un 90% de un tercer polímero diferente, totalizando, entre todos los polímeros, el 100%.

Las composiciones representativas comprenden de un 20% a un 90% de policaprolactona termoplástica y de un 10% a un 80% de poli(óxido de alquileno); una composición que comprende de un 20% a un 90% de policaprolactona y de un 10% a un 60% de poli(óxido de etileno), siendo el total de los ingredientes igual al 100%; una composición que comprende de un 10% a un 97% de policaprolactona, de un 10% a un 97% de poli(óxido de alquileno) y de un 1% a un 97% de poli(etilenglicol), siendo el total de los ingredientes igual al 100%; una composición que comprende de un 20% a un 90% de policaprolactona y de un 10% a un 80% de poli(hidroxipropilcelulosa), siendo el total de los ingredientes igual al 100%; y una composición que comprende de un 1% a un 90% de policaprolactona, de un 1% a un 90% de poli(óxido de etileno), de un 1% a un 90% de poli(hidroxipropilcelulosa) y de un 1% a un 90% de poli(etilenglicol), siendo el total de los ingredientes igual al 100%. El porcentaje expresado es el porcentaje de peso (%p).

En otra forma de realización de la invención, se puede preparar una composición para moldeo por inyección a fin de proporcionar una membrana; para ello, se mezcla una composición que comprende una policaprolactona (63%p), óxido de polietileno (27%p) y polietilenglicol (10%p) en una máquina mezcladora convencional, por ejemplo, una mezcladora Moriyama™, a una temperatura de 65°C a 95°C, añadiendo los ingredientes a la mezcladora en el siguiente orden: policaprolactona, óxido de polietileno y polietilenglicol. En un ejemplo, se mezclan todos los ingredientes durante 135 minutos a una velocidad del rotor de 10 a 20 r.p.m. Después, la mezcla se introduce por alimentación en una extrusora Baker Perkins Kneader™ a una temperatura de 80°C a 90°C, a una velocidad de bombeo de 10 r.p.m. y una velocidad de tornillo de 22 r.p.m., y luego se

enfria hasta una temperatura de 10°C a 12°C, para que alcance una temperatura uniforme. Después, la composición extrusionada enfriada se introduce por alimentación en una granuladora Albe, donde es convertida, a 250°C, en gránulos de una longitud de 5 mm. A continuación, los gránulos se introducen por alimentación en una máquina de moldeo por inyección Arburg Allrounder™ a una temperatura de 93°C a 177°C, se calientan hasta formar una composición polimérica fundida, y esa composición polimérica líquida se introduce forzosamente en una cavidad de moldeo a alta presión y velocidad, hasta que el molde queda lleno y la composición que comprende los polímeros se solidifica adoptando una forma previamente seleccionada. Los parámetros del moldeo por inyección comprenden un intervalo de temperaturas, desde la zona 1 hasta la zona 5 del tambor de 91°C a 191°C, una presión de moldeo por inyección de 1818 bares, una velocidad de 55 cm³/s y una temperatura del molde de 75°C. Las composiciones y procedimientos para moldeo por inyección se describen en la patente estadounidense número 5614578.

Como alternativa, la cápsula puede fabricarse cómodamente en dos partes; una parte (el "tapón") se desliza sobre la otra parte (el "cuerpo") y la tapona, siempre que la cápsula sea deformable por las fuerzas ejercidas por la capa expandible y se selle para evitar la fuga de la formulación de sustancia activa líquida por entre las porciones del cuerpo y del tapón, que se ajustan la una a la otra. Las dos partes rodean y encapsulan por completo al lumen interno que contiene la formulación de sustancia activa líquida, que puede contener aditivos útiles. Ambas partes se pueden acoplar entre sí una vez que el cuerpo se ha llenado de una formulación previamente seleccionada. Dicho acoplamiento o ensamblaje se puede hacer deslizando o girando y ajustando la sección de tapón sobre la sección de cuerpo, y sellando el tapón y el cuerpo, rodeando y encapsulando así, por completo, la formulación de sustancia activa.

Habitualmente las cápsulas blandas tienen un grosor de pared superior al grosor de la pared de las cápsulas duras. Por ejemplo, las cápsulas blandas pueden tener un grosor de pared del orden de 250-1000 micras, siendo un valor de 500 micras el más habitual, mientras que las cápsulas duras pueden tener, por ejemplo, un grosor de pared del orden de 50-150 micras, siendo un valor de en torno a 100 micras el más habitual.

En una forma de realización del sistema de administración, una cápsula blanda puede estar hecha de una sola unidad y estar rodeada por una capa hidroactivada no simétrica en calidad de capa expandible. Por lo general, la capa expandible no es simétrica y tiene una porción más gruesa distante del orificio de salida. A medida que la capa hidroactivada se embebe de líquido externo y/o lo absorbe, se expande y aplica una presión de empuje contra la pared de la cápsula y de la capa barrera opcional, lo que fuerza a la formulación de sustancia activa a salir a través del orificio de salida. La presencia de una capa no simétrica garantiza que la forma de administración administre la dosis máxima de sustancia activa, a medida que la sección más gruesa de capa distante de la vía de paso se hincha y se mueve hacia el orificio.

En otra configuración diferente, la capa expandible puede tener la forma de secciones discretas que no engloban la totalidad de una cápsula opcionalmente recubierta por una capa barrera. La capa expandible puede ser un único elemento que se fabrica de manera que se ajuste a la forma de la cápsula en el área de contacto. La capa expandible puede fabricarse de manera práctica mediante pastillado (fabricación de comprimidos) para formar la superficie cóncava que sea complementaria de la superficie externa de la cápsula recubierta de barrera.

Con las herramientas adecuadas, como una perforadora convexa en una prensa de pastillado convencional, se puede proporcionar la forma complementaria necesaria para la capa expandible. En este caso, la capa expandible se granula y comprime, más que formarse como un recubrimiento. Los métodos de formación de una capa expandible mediante pastillado son bien conocidos; se han descrito, por ejemplo, en las patentes estadounidenses números 4915949, 5126142, 5660861, 5633011, 5190765, 5252338, 5620705, 4931285, 5006346, 5024842 y 5160743.

En algunas formas de realización, se puede recubrir primero la cápsula con una capa barrera, y luego acoplarse la capa expandible pastillada a la cápsula recubierta con barrera, mediante un adhesivo biológicamente compatible. Son adhesivos adecuados, por ejemplo, los siguientes: pasta de almidón, solución acuosa de gelatina, solución acuosa de gelatina/glicerina, adhesivos basados en el acrilato-vinilacetato tales como los adhesivos Duro-Tak (vendidos por la National Starch and Chemical Company), soluciones acuosas de polímeros hidrófilos solubles en agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares. Entonces, la forma de administración intermedia puede recubrirse con una capa semipermeable. El orificio de salida se forma en el lateral o en el extremo de la cápsula opuesto a la sección de capa expandible. A medida que la capa expandible se embebe de líquido, se hincha. Como está constreñida por la capa semipermeable, conforme se expande comprime a la cápsula recubierta de barrera y extrae la formulación de sustancia activa líquida del interior de la cápsula hacia el entorno de uso.

Habitualmente las cápsulas duras están compuestas de dos partes, a saber, un tapón y un cuerpo, que se acoplan entre sí después de que el cuerpo, más grande, se llene de una formulación adecuada previamente seleccionada. Dicho acoplamiento se puede hacer deslizando o girando y ajustando la sección de tapón sobre la sección de cuerpo, rodeando y encapsulando así, por completo, la formulación de sustancia útil. Las cápsulas duras pueden fabricarse, por ejemplo, sumergiendo moldes de acero inoxidable en un baño que contenga una

solución de un material formador de láminas de cápsulas, a fin de recubrir el molde con dicho material. Después los moldes se retiran, enfrían y secan con una corriente de aire. Se desprende la cápsula del molde y se recorta dicha cápsula, a fin de obtener una unidad de lámina dotada de un lumen interno. El tapón a juego que taponada mediante giro y ajuste el cuerpo en el que va la formulación se fabrica de un modo similar. Después, la cápsula
 5
 10
 15

llenada y cerrada se puede encapsular con una lámina semipermeable. La lámina semipermeable se puede aplicar a las partes de la cápsula antes o después de unir dichas partes para formar la cápsula definitiva. En otra forma de realización, las cápsulas duras se pueden fabricar teniendo cada una de sus partes anillos de cierre coincidentes cerca de su extremo abierto, de modo que dichos anillos permiten unir y cerrar el tapón y el cuerpo superpuestos después del llenado con la formulación. En esta forma de realización, se forma una pareja de
 20
 25

anillos de cierre coincidentes en la porción de tapón y en la porción de cuerpo, y dichos anillos de cierre proporcionan el mecanismo de cierre que mantiene fijamente unida la cápsula. Las cápsulas se pueden llenar manualmente con la formulación, o bien, mediante máquinas. En la fabricación final, la cápsula dura es encapsulada con una lámina semipermeable que es permeable al paso de líquidos y esencialmente impermeable al paso de la sustancia útil. En las patentes estadounidenses números 6174547, 6596314, 6419952 y 6174547 se describen métodos para formar cápsulas duras como formas de administración.
 30
 35

Las cápsulas blandas y duras pueden comprender, por ejemplo, gelatina; gelatina que tenga una viscosidad de 15 a 30 milipoises y una intensidad de gel de hasta 150 gramos; gelatina que tenga un valor Bloom de 160 a 250; una composición que comprenda gelatina, glicerina, agua y dióxido de titanio; una composición que comprenda gelatina, eritrosina, óxido de hierro y dióxido de titanio; una composición que comprenda gelatina, glicerina, sorbitol, sorbato potásico y dióxido de titanio; una composición que comprenda gelatina, goma de acacia y agua; y similares. Los materiales útiles para formar una membrana de una cápsula ya constan como conocidos en este campo del conocimiento en las patentes estadounidenses números 4627850 y 4663148. Como alternativa, las cápsulas se pueden fabricar con materiales diferentes a la gelatina (véanse, por ejemplo, los productos fabricados por BioProgres Plc).
 40
 45

Habitualmente las cápsulas se pueden proporcionar, por ejemplo, en tamaños que oscilan entre unos 3 y unos 22 "minims" (1 "minim" es igual a 0,0616 ml) y en formas ovaladas, oblongas u otras. Se pueden proporcionar con forma estándar y con diversos tamaños estándar, designados convencionalmente como (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) y (5). El número más alto se corresponde con el tamaño más pequeño. También se pueden usar formas no estándar. Tanto en el caso de las cápsulas blandas como en el de las cápsulas duras, se pueden proporcionar formas y tamaños no convencionales si así se requiere para una aplicación concreta.
 50
 55

Los dispositivos osmóticos de la presente invención pueden comprender una membrana semipermeable que es permeable al paso de los fluidos biológicos externos al dispositivo y esencialmente impermeable al paso de la formulación de opioide. Las composiciones selectivamente permeables que se usan para formar la membrana son esencialmente no erosionables e insolubles en fluidos biológicos durante la vida útil del sistema osmótico. La membrana semipermeable comprende una composición que no afecta negativamente al anfitrión, la formulación opioide, un osmopolímero, un agente osmótico, y similares. En diversos lugares de la presente invención se describen los materiales útiles para la formación de una membrana semipermeable.
 60

La membrana semipermeable puede comprender también una sustancia reguladora del flujo. En diversos lugares de la presente invención se describen los materiales que resultan útiles como sustancias reguladoras del flujo. En diversos lugares de la presente invención se describen también otros materiales que se pueden usar para formar la membrana semipermeable a fin de conferirle flexibilidad y propiedades de alargamiento.
 La membrana semipermeable rodea y forma un compartimento que contiene una capa o varias capas, y una de ellas es una capa expandible que, en algunas formas de realización, puede contener agentes osmóticos. En diversos lugares de la presente invención se describe la composición de tales capas expandibles.
 En ciertas formas de realización sólidas y líquidas, las formas de administración pueden comprender, además, una capa barrera. En ciertas formas de realización, la capa barrera se puede deformar por la presión ejercida por la capa expandible, y es impermeable (o menos permeable) a los líquidos y materiales que puedan estar presentes en dicha capa expandible, en la formulación de sustancia activa líquida y en el entorno de uso, durante la administración de la formulación de sustancia activa. Se puede permitir cierto grado de permeabilidad de la capa barrera, siempre que no se vea afectada negativamente la velocidad de administración de la formulación de sustancia activa. No obstante, se prefiere que la capa barrera no transporte completamente a su través los líquidos y materiales de la forma de administración y del entorno de uso durante el período de administración de la sustancia activa. La capa barrera puede ser deformable por las fuerzas aplicadas por la capa expandible, a fin de permitir que la compresión de la cápsula fuerce a la formulación de sustancia activa líquida a salir por el orificio de salida. En algunas formas de realización, la capa barrera es deformable hasta un grado tal que crea un sello (cierre) entre la capa expandible y la capa semipermeable en el área en la que se forma el orificio de salida. De esa manera, la capa barrera se deforma o permite flujo en un grado limitado, a fin de sellar las áreas inicialmente expuestas de la capa expandible y de la capa semipermeable cuando se está formando el orificio de salida (mediante taladrado o similar) o durante las fases iniciales de funcionamiento.

Cuando está sellada, la única manera en que los líquidos pueden entrar en (permea) la capa expandible es a través de la capa semipermeable, y no hay flujo retrógrado de líquidos hasta la capa expandible a través del orificio de salida.

5 Son materiales adecuados para formar la capa barrera, por ejemplo, los siguientes: polietileno, poliestireno, copolímeros de etilen-vinil acetato, policaprolactona y elastómeros de poliéster Hytrel™ (Du Pont), acetato de celulosa, pseudolátex de acetato de celulosa (como el que se describe en la patente estadounidense número 5024842), propionato-acetato de celulosa, butirato-acetato de celulosa, etilcelulosa, pseudolátex de etilcelulosa (tal como el Surelease™ comercializado por 10 Colorcon, West Point, Pa., o como el Aquacoat™ comercializado por FMC Corporation, Philadelphia, Pa.), nitrocelulosa, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de poliláctido y glicólico, colágeno, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polietilen-vinilacetato, teraftalato de polietileno, polibutadien-estireno, poliisobutileno, copolímero de poliisobutileno e isopreno, cloruro de polivinilo, copolímero de cloruro de polivinilideno y cloruro de vinilo, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y ácido acrílico, copolímeros de metilmetacrilato y etilacrilato, látex de ésteres de acrilato (por ejemplo, el Eudragit™ comercializado por RohmPharma, Darmstadt, Alemania), polipropileno, copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno, copolímeros de bloques de óxido de propileno y óxido de etileno, copolímero de alcohol etilvinílico, polisulfona, copolímero de etileno y alcohol vinílico, polixilileno, polialcoxilanos, polidimetilsiloxano, elastómeros de silicona y polietilenglicol, compuestos acrílicos, siliconas o poliésteres dotados de enlaces cruzados por irradiación electromagnética, compuestos acrílicos, siliconas o poliésteres dotados de enlaces cruzados por calor, caucho de estireno-butadieno, y mezclas de las sustancias que se acaban de mencionar.

Los materiales preferidos pueden ser, entre otros, el acetato de celulosa, los copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y ácido acrílico, los copolímeros de metilmetacrilato y etilacrilato, y el látex de ésteres de acrilato. Los copolímeros preferidos pueden ser, entre otros: poli(butilmetacrilato), (2-dietilaminoetil)metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, 150.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT E; poli(etilacrilato, metilmetacrilato) 2:1, 800.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT NE 30 D; poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato) 1:1, 135.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT L; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1, 250.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT L; poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato) 1:2, 135.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT S; poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato) 1:2:0,2, 150.000, comercializado con el nombre de marca comercial EUDRAGIT RL; poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato) 1:2:0,1, 150.000, comercializado como EUDRAGIT RS. En cada caso, la proporción x:y:z indica las proporciones molares de las unidades de monómero, y el último número es el peso molecular promedio en número del polímero. Especialmente preferidos son los copolímeros de acetato de celulosa que contienen plastificantes tales como acetil-tributil citrato y los copolímeros de etilacrilato y metilmetilacrilato tales como Eudragit NE.

Los materiales de uso que se han descrito hasta aquí, como la capa barrera, pueden formularse con plastificantes que hagan que dicha capa sea más adecuadamente deformable, de modo que la fuerza ejercida por la capa expandible haga que se comprima el compartimento formado por la capa barrera a fin de dispensar la formulación de sustancia activa líquida. Los siguientes son ejemplos de plastificantes típicos: alcoholes polihidratados, triacetina, polietilenglicol, glicerol, propilenglicol, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, trietilcitrato, acetiltriethylcitrato, glicéridos, monoglicéridos acetilados, aceites, aceite mineral, aceite de ricino, y similares. Los plastificantes se pueden añadir por mezcla al material, en cantidades de un 10-50% en peso en función del peso del material.

Las diversas capas que forman la capa barrera, la capa expandible y la capa semipermeable pueden aplicarse usando métodos de recubrimiento convencionales como los que se describen en la patente estadounidense número 5324280. Aunque la capa barrera, la capa expandible y la membrana semipermeable se han ilustrado y descrito, por razones prácticas, como capas únicas, cada una de dichas capas puede ser una capa compuesta que comprenda varias capas. Por ejemplo, en aplicaciones concretas puede resultar deseable recubrir la cápsula con una primera capa de material que facilite el recubrimiento de una segunda capa que tenga las características de permeabilidad de la capa barrera. En ese caso, la capa barrera está comprendida por la primera y segunda capas. Se aplicarían consideraciones similares a la capa semipermeable y a la capa expandible.

El orificio de salida puede formarse mediante taladrado mecánico, taladrado láser, erosionando un elemento erosionable, o mediante extracción, disolución, ruptura o lixiviación de un formador de una vía de paso de la pared compuesta. El orificio de salida puede ser un poro formado lixiviando sorbitol, lactosa o similar de una membrana o capa, como se describe en la patente estadounidense número 4200098. En dicha patente se describen poros de tamaño de porosidad controlado, formados mediante disolución, extracción o lixiviación de un material de una pared (por ejemplo, sorbitol de acetato de celulosa). Una forma preferida de taladrado láser consiste en el uso de un láser de pulsos que retire incrementalmente material de la membrana compuesta, hasta la profundidad deseada, para formar el orificio de salida.

En las Figuras 5A-5C se ilustra otra forma de administración ejemplar, conocida en este campo del

conocimiento y descrita en las patentes estadounidenses números 5534263, 5667804 y 6020000. Resumidamente, en la Fig. 5A se presenta una vista transversal de una forma de administración 80 antes de su ingestión y paso al tracto gastrointestinal. Dicha forma de administración comprende una matriz 82 de forma cilíndrica que comprende una sustancia de la invención. Los extremos 84, 86 de la matriz 82 son preferiblemente redondeados y de forma convexa, a fin garantizar su facilidad de ingestión. Las bandas 88, 90 y 92 rodean concéntricamente a la matriz cilíndrica y están formadas por un material relativamente insoluble en un entorno acuoso. Los materiales adecuados se establecen en las patentes mencionadas y en otros lugares de la presente invención.

Tras la ingestión de la forma de administración 80, las regiones de la matriz 82 situadas entre las bandas 88, 90 y 92 se empiezan a erosionar, como se ilustra en la Fig. 5B. La erosión de la matriz inicia la liberación de la sustancia de la invención al entorno líquido del tracto gastrointestinal. A medida que la forma de administración prosigue su tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal, la matriz sigue erosionándose, como se ilustra en la Fig. 5C. Aquí, la erosión de la matriz ha avanzado hasta un grado tal que la forma de administración se rompe en tres pedazos, 94, 96 y 98. La erosión proseguirá hasta que se hayan erosionado por completo las porciones de matriz de cada uno de los pedazos. Después, las bandas 94, 96 y 98 serán expulsadas del tracto gastrointestinal.

En este campo del conocimiento se conocen otros enfoques para la obtención de formas de administración oral con liberación prolongada. Por ejemplo, ya se conocían sistemas de difusión tales como dispositivos de depósito y dispositivos matriz, sistemas de disolución como los sistemas de disolución encapsulados (incluidos, por ejemplo, los denominados "pequeños gránulos de acción prolongada") y sistemas de disolución matriz, sistemas de difusión y de disolución combinados y sistemas con resinas de intercambio iónico; todos ellos se describen en "Pharmaceutical Sciences", por Remington, edic. de 1990, páginas 1682-1685. Las formas de administración que actúan conforme a estos otros enfoques quedan englobados por el alcance de la descripción que se realiza en la presente invención, en la medida en la que las características de liberación de fármacos y/o las características de concentración en el plasma sanguíneo, expuestas aquí y en las reivindicaciones, describen dichas formas de administración literalmente o de un modo equivalente.

En otras formas de realización de los métodos de la invención, las formas de administración con liberación prolongada descritas pueden ser protegidas de los efectos del etanol en el tracto gastrointestinal usando un recubrimiento entérico. El alcohol, y en especial el etanol, tiende a ser absorbido en la porción superior del tracto gastrointestinal, y particularmente en el estómago. Por eso, empleándose un recubrimiento entérico se pueden mitigar los efectos de la coadministración de alcohol sobre una forma de administración con liberación prolongada conforme con la invención, ya que se retrasa la liberación inicial del fármaco en la porción superior del tracto gastrointestinal.

En una forma de realización preferible, el recubrimiento entérico comprende un polímero entérico. Preferiblemente, el polímero entérico no debería disolverse rápidamente en etanol, sino hincharse o disolverse muy lentamente. Se pueden mezclar otros polímeros o materiales con el polímero entérico, siempre que su adición al mismo no afecte negativamente al comportamiento del recubrimiento entérico en etanol. En ciertas formas de realización, el polímero o material que se puede mezclar con el polímero entérico puede elegirse de manera que mejore el comportamiento del polímero entérico en alcohol acuoso. Por ejemplo, en una forma de realización, se puede mezclar beneficiosamente con el polímero entérico, un polímero o material que no se hinche o que se hinche poco/que no presente (o que presente poca) solubilidad en alcohol acuoso. A fin de evitar la fragilidad, puede resultar necesario un plastificante tal como PEG 6000 a una concentración del 1-20%. Los polímeros entéricos adecuados para uso en la invención comprenden los ftalatos de acetato de celulosa, tales como los fabricados por Eastman Chemical. En ciertas formas de realización, se pueden aplicar polímeros entéricos a partir de sistemas de solventes, tales como acetona o mezclas de acetona/etanol, o bien, a partir de dispersiones acuosas. En algunos casos, los recubrimientos entéricos se pueden aplicar usando técnicas de moldeo por compresión.

En otras formas de realización de la presente invención, se pueden usar polímeros no entéricos para recubrir las formas de administración con liberación prolongada, y así, reducir su susceptibilidad a la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol, y en especial, la liberación rápida de la dosis inducida por etanol. En una forma de realización, se pueden usar Eudragit® RS100 y Eudragit® RL100. En la bibliografía científica, se ha informado de que estos polímeros son insolubles en agua y de que se disuelven lentamente en mezclas de etanol y agua. Se ha notificado que ofrecen una permeabilidad al agua baja y moderada, respectivamente. Aplicados a una matriz de comprimidos de liberación prolongada, es de esperar que estos polímeros constituyan películas limitadoras de la velocidad al menos razonablemente eficaces en agua y en mezclas de etanol y agua. En términos de su mecanismo de funcionamiento, es posible que tales estructuras actúen conforme a los principios de la liberación controlada por difusión. Habitualmente, estas películas se aplican a partir de dispersiones acuosas y en su formulación se incluye un plastificante, por ejemplo, trietilcitrate, y un antiadherente, por ejemplo, talco. En otra forma de realización, se puede usar acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 24-28%. Se ha informado de que este material es soluble en agua y menos soluble en mezclas de etanol y agua, por lo que reduce la probabilidad de liberación rápida de la dosis cuando coadministra una forma de administración con alcohol, y en especial, con etanol. Los polímeros no entéricos pueden

recubrirse en solución o aplicarse usando técnicas de moldeo por compresión.

En una forma de realización, la forma de administración con liberación prolongada de los métodos de la invención puede ser una forma de administración matriz. Habitualmente, una forma de administración matriz contiene un componente gelificante, un excipiente hidrófobo que controla la ruptura inicial, el fármaco y un diluyente. Habitualmente, el componente gelificante constituye el 20-60%p, y el excipiente hidrófobo, el 5-20%p, respecto del peso seco total de la forma de administración. Estas formas de administración pueden producirse empleando granulación o mezcla en seco y compresión para formar comprimidos. Como alternativa, las formulaciones se podrían extrusionarse (fundirían en caliente) en forma de hebras que se pican; con dichas hebras picadas se llenan las cápsulas, obteniéndose así las formas de administración conformes con la presente invención.

Los siguientes son componentes gelificantes adecuados:

1. Mezclas de diferentes variedades de HPMC (K4M, K100, E5), con las que obtener la hinchazón y viscosidad deseadas. La HPMC es insoluble en etanol, y por lo tanto es de esperar que libere más lentamente en alcohol/agua que en agua. Se puede añadir HPC (de nombre de marca Klucel®, comercializada por Hercules-Aqualon) para retrasar la velocidad de hidratación.

2. Mezclas de diferentes variedades de óxido de polietileno (Polyox®, comercializado por Dow Chemical). El Polyox se hincha mucho menos en etanol/agua que en agua. Las variedades que se sugieren son POLYOX WSR-205 NF, WSR-1105 NF, WSR N-12K NF, WSR N-60K NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF y WSR Coagulant NF. Habitualmente, estas variedades comprenden un 20-55% de la formulación

3. La NaCMC (carboximetilcelulosa sódica) es insoluble en etanol, así que probablemente sería menos susceptible a la liberación rápida de la dosis en mezclas de etanol y agua.

4. El ácido alginico es insoluble en etanol y se hincha en agua; por lo tanto, es de esperar que se hinche menos en alcohol/agua.

5. Matrices de goma xantano y goma guar

6. Se ha notificado que el alcohol polivinílico es soluble en agua, pero insoluble en etanol.

Los siguientes excipientes hidrófobos para el control de las rupturas deberían ser igual de eficaces, o más, en mezclas de etanol/agua, gracias a su baja solubilidad en etanol:

1. MC (metilcelulosa, comercializada como Methocel-A Premium® por Dow Chemical)

2. Palmitoestearato de glicerol (Precirol® ATO-5, Gattefosse)

3. Behenato de glicerol (Compritol® 888-ATO, Gattefosse)

4. Estearato cálcico

5. ceras

6. aceites vegetales y minerales

7. alcoholes alifáticos

8. policaprolactona

9. PLGA (ácido poliláctico-co-glicólico)

10. rosina

En una forma de realización, los excipientes hidrófobos comprenden excipientes hidrófobos que tienen una temperatura de fusión superior o igual a 55°C aproximadamente. Dichos excipientes hidrófobos son, entre otros, los siguientes: cera de parafina blanca, alcohol estearílico, cera de abejas, Lubritab® (aceite vegetal), rosina, cerca de carnauba, y aceite de ricino hidrogenado.

Habitualmente, los diluyentes o sustancias de relleno que se usan en las formulaciones matriz no afectan significativamente a las características de liberación. No obstante, debe tenerse cuidado al seleccionar estos excipientes, ya que, en presencia de alcohol, los diluyentes pueden afectar significativamente a las características de inicio y liberación de las matrices de liberación controlada. En una forma de realización, se puede seleccionar beneficiosamente un diluyente que tenga una menor solubilidad en alcohol acuoso que en agua, de modo que la hidratación del núcleo, y por ende la disolución del fármaco, quede limitada en entornos en los que haya alcohol acuoso. En una forma de realización preferible, un diluyente útil comprende manitol.

Se prefiere usar menos los siguientes excipientes hidrófobos en la presente invención:

1. La EC (etilcelulosa, de Dow Chemical) se usa habitualmente, pero es soluble en etanol.
2. Aceite de ricino hidrogenado con polioxil 60.

5 En las patentes estadounidenses números 5871778 y 5656299 se describen formulaciones de microesferas de liberación prolongada que tienen una velocidad de liberación de componente activo del orden de casi cero cuando se administran a un paciente. En las patentes estadounidenses números 5654008, 5650173, 5770231, 6077843, 6368632 y 5965168 se describen composiciones de micropartículas de liberación prolongada y su uso para la administración controlada de sustancias activas.

10 En otra forma de realización, en la práctica de la presente invención se pueden usar perlas osmóticas. El opioide se puede recubrir mediante un recubridor Wurster sobre gránulos neutros ("bolitas nonpareil") u otros sustratos que tengan suficiente actividad osmótica. Posteriormente, se deposita una película semipermeable mediante otro proceso de recubrimiento con recubridor Wurster. En este último caso, el producto se extrae en momentos variables o con grados de recubrimiento variables, obteniéndose una distribución amplia de grosores de recubrimiento. Cuando los sistemas son hidratados, se embeben de agua a causa de la ósmosis y se rompen (estallan) liberando el fármaco. El tiempo hasta la ruptura debería ser proporcional al grosor de la membrana que recubre cada perla. Estas perlas, opcionalmente incluidas algunas sin recubrimiento semipermeable alguno para que actúen como componente de liberación inmediata, pueden cargarse en cápsulas para que conformen una forma de realización de las formas de administración con liberación prolongada de la presente invención.

20 Si cargar el fármaco usando perlas osmóticas resulta demasiado limitador, pueden fabricarse perlas empleando técnicas de extrusión-esferonización. Una ventaja de este último enfoque es que se puede incorporar una mayor cantidad de fármaco a la perla; además, se ahorra un proceso de recubrimiento. Los transportadores preferidos para las técnicas de extrusión-esferonización podrían ser, entre otros: PLGA R208, rosina y otros materiales de alto peso molecular. También pueden utilizarse otras técnicas de fabricación de perlas, como el recubrimiento de núcleos que no contienen fármaco. Una alternativa es recubrir las perlas que contienen fármaco con películas no semipermeables al agua; en ese caso, la liberación estaría regulada por una combinación de difusión y ósmosis. En algunas formas de realización, se pueden incorporar sustancias endurecedoras y/o materiales hidrófobos a la estructura de administración para liberación prolongada a fin de prevenir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol. Las sustancias endurecedoras y/o materiales hidrófobos preferibles son, entre otros: alcoholes grasos, ceras, aceites y materiales biodegradables; más preferiblemente, tales materiales son, entre otros: alcohol estearílico, cerca de carnauba, aceite de ricino, y rosina.

35 En algunas formas de realización, pueden utilizarse también sistemas de retención gástrica. Los sistemas de retención gástrica convencionales logran la retención gástrica gracias a su tamaño (superior al del píloro) y densidad (menor que la del contenido gastrointestinal, con lo que se obtiene flotación). Dichos sistemas pueden hacer uso de polímeros como, entre otros: óxido de polietileno (nombre comercial: Polyox), HPC, HPMC, crospovidona, CMC sódica, etilcelulosa, y similares. La adición de materiales hidrófobos o ceras puede mejorar el comportamiento de tales materiales (que tienden a formar geles más débiles en alcohol acuoso y, por eso, ofrecer un comportamiento insatisfactorio). Sin embargo, los materiales hidrófobos podrían aumentar significativamente el riesgo de despliegue del sistema de retención gástrica más allá del estómago.

40 Otros tipos de sistemas de retención gástrica comprenden armazones rígidos con porciones de liberación controlada acoplados y/o integrados. Preferiblemente, dichos armazones y/o porciones de liberación controlada integrados comprenden materiales relativamente insensibles al alcohol acuoso, a fin de mantener las propiedades de retención gástrica y de liberación controlada.

El lector observará que las formas de administración y las estrategias de formulación

45 que aquí se describen son meros ejemplos de un abanico de formas de administración concebidas para lograr la administración de la sustancia o sustancias de la invención. Los entendidos en técnicas farmacéuticas podrán pensar en otras estrategias de formulación que resultarían adecuadas, especialmente dado que no todas las estrategias de formulación tienen por qué funcionar para todos los opioides. En la práctica de la presente invención puede resultar útil la optimización de las técnicas y habilidades ordinarias.

50 IV. Ejemplos

Ejemplo 1

Comprimido de hidromorfona, sistema bicapa de 16 mg

55 Se fabricó una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada conforme con la invención, adaptada, diseñada y con forma de dispositivo osmótico de administración de fármaco, de la siguiente manera: primero, se preparó una composición farmacéutica. Se añadieron 8,98 kg de clorhidrato de hidromorfona, 2,2 kg de povidona (polivinilpirrolidona) identificada como K29-32, y 67,06 kg de óxido de

polietileno con un peso molecular promedio de 200.000, a una cuba de granulación de lecho líquido. Después, se disolvieron 6,0 kg de povidona (polivinilpirrolidona), identificada como K29-32 y con un peso molecular promedio de 40.000, en 54,0 kg de agua a fin de preparar la solución de aglutinante. Los materiales secos se granularon en lecho líquido mediante rociado con 18,0 kg de solución de aglutinante. Luego, los gránulos húmedos se secaron en la granuladora hasta que alcanzaron un contenido de humedad aceptable, y se ajustó el tamaño de los mismos usando una trituradora dotada de un tamiz con malla del 7. Después, los gránulos fueron transferidos a una mezcladora y mezclados con 16 g de hidroxitolueno butilado como antioxidante y lubricados con 0,20 kg de estearato de magnesio.

Luego se preparó una a composición de empuje, de la siguiente manera: se ajustó el tamaño de 24,0 kg de cloruro sódico y 0,32 kg de óxido de hierro negro usando un aparato Quadro Comil con tamiz con malla del 21. Los materiales tamizados, 1,6 kg de hidroxipropilmetilcelulosa identificada como 2910 y 51,44 kg de óxido de polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000.000, se añadieron a una cuba de granulación de lecho líquido. Después se preparó una solución de aglutinante. Luego, se disolvieron 6,0 kg de hidroxipropilmetilcelulosa, identificada como 2910 y con una viscosidad media de 5 cps, en 54,0 kg de agua a fin de preparar la solución de aglutinante. Los materiales secos se granularon en lecho líquido mediante rociado con 24,0 kg de solución de aglutinante. Luego, los gránulos húmedos se secaron en la granuladora hasta que alcanzaron un contenido de humedad aceptable, y se ajustó el tamaño de los mismos usando una trituradora dotada de un tamiz de 0,094 pulgadas (0,238 cm). Después, los gránulos fueron transferidos a una mezcladora y mezclados con 40 g de hidroxitolueno butilado y lubricados con 0,20 kg de estearato de magnesio.

Después, la composición farmacéutica de hidromorfona y la composición de empuje se comprimieron en forma de núcleos bicapa. Primero se añadieron 150 mg de la composición farmacéutica de hidromorfona a la cavidad del troquel y se precomprimieron; luego se añadieron 130 mg de la composición de empuje, y se prensaron las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 11/32" (0,87 cm).

Las disposiciones bicapa se recubrieron con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprendía un 99% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de acetilo del 39,8%, así como un 1% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disolvió esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se roció sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 30 mg de membrana a cada comprimido.

Se taladró con láser una vía de paso de salida de 0,64 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrajo mediante secado durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secaron los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

Ejemplo 2

Estudio de liberación *in vitro* con hidromorfona 16 mg

Se realizó una serie de experimentos de disolución empleando los comprimidos de hidromorfona del Ejemplo 1, a fin de evaluar el efecto del alcohol sobre las características de liberación *in vitro* de las formas de administración de hidromorfona con liberación prolongada, conformes con la invención, que comprenden 16 mg de hidromorfona como clorhidrato de hidromorfona. Se midió la liberación de clorhidrato de hidromorfona a lo largo de 24 horas en soluciones acuosas que contenían etanol al 0,4%, 20% y 40% en volumen, usando un baño de disolución de Tipo VII.

Se utilizaron comprimidos de 16 mg de clorhidrato de hidromorfona conformes con el Ejemplo 1, a fin de determinar la velocidad de liberación y las características de liberación agregadas en 0% de etanol y en etanol al 4%, 20% y 40%. Para la situación con 0% de etanol (es decir, agua) se utilizaron los resultados de velocidad de liberación obtenidos del punto de tiempo de estabilidad de 0 meses. Los resultados para las situaciones de etanol al 4%, 20% y 40% se generaron utilizando muestras adicionales a partir de un punto de tiempo de estabilidad de 0 meses. Las condiciones de velocidad de liberación fueron las siguientes: Aparato: USP Tipo VII; Medio: soluciones acuosas que contenían un 0%, 4%, 20% y 40% de etanol en volumen; Volumen: 50 ml; Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C; Puntos de tiempo: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 24 horas.

Nota: se tomaron medidas de precaución para reducir al mínimo la evaporación de los medios de velocidad de liberación. Como conocen los entendidos en la materia, cuando se usa un analizador USP Tipo VII, la forma de administración se mueve de un tubo a otro durante el procedimiento de ensayo. Por eso, a fin de reducir al mínimo los efectos de la evaporación de los medios, durante los primeros 6 intervalos y el último intervalo (2-12 horas y 24 horas), se añadieron medios para velocidad de liberación al tubo de velocidad de liberación aproximadamente 30 minutos antes de cada intervalo, y se sacaron los tubos de velocidad de liberación del baño de velocidad de liberación justo después de la finalización de cada intervalo. Para los intervalos de 14, 16 y 18 horas, se introdujeron los medios en el tubo a la vez, de manera que los tubos de velocidad de liberación permaneciesen en el baño durante 6 horas y media aproximadamente.

ES 2 402 666 T3

Los medios se prepararon de la siguiente manera:

Etanol al 4% en volumen: se añadió un volumen de 140 ml de etanol puro (Sigma-Aldrich, al 100%) a 3360 ml de agua, y se mezcló bien.

5 Etanol al 20% en volumen: se añadió un volumen de 700 ml de etanol puro a 2800 ml de agua, y se mezcló bien.

Etanol al 40% en volumen: se añadió un volumen de 1400 ml de etanol puro a 2100 ml de agua, y se mezcló bien.

10 Las muestras se prepararon de la siguiente manera: tras la mezcla, se inyectaron soluciones de muestra en etanol al 4% y al 20% tal cual. Se llevó a cabo un breve estudio para demostrar la validez de este enfoque. Se diluyeron dos estándares preparados en agua a diferentes concentraciones usando etanol al 20% y al 40%, y se analizaron mediante HPLC; se evaluó el % de recuperación y la forma pico (máxima). Se observó división de picos en las muestras que estaban en presencia de etanol al 40%, pero no en las otras soluciones de muestra. Las soluciones de muestra en etanol al 40% deben someterse a tratamiento adicional, mientras que las soluciones de muestra en etanol al 4% y al 20% se inyectaron tal cual.

15 Para evitar la división de picos, las soluciones de muestra en etanol al 40% se prepararon de la siguiente manera: tras enfriar las soluciones de los tubos de velocidad de liberación hasta temperatura ambiente, se ajustaron dichas soluciones de nuevo hasta 50 ml con solución de etanol al 40%, y se mezclaron bien. Después se añadió un volumen de 2 ml de solución de muestra a un vial para centelleo. La solución de muestra se evaporó hasta sequedad usando un evaporador a 45°C (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 con colector de vapor refrigerado, OFP-400, Thermo Savant). Se volvió a añadir un volumen de 2 ml de agua al vial para centelleo, y se mezcló bien. Entonces, la solución de muestra se inyectó en la columna de HPLC.

Condiciones de la HPLC

25	Columna:	Varian Inertsil Phenyl-3, 5 mm, 4,6 x 150 mm
	Fase móvil:	35% Metanol 65% Tampón (fosfato Sódico 0,1%, ácido octanosulfónico 0,2%, sal sódica, pH = 2,2)
	Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
	Temperatura:	45°C
	Volumen de inyección:	50 ml
	Longitud de onda:	280 nm
30	Tiempo de ejecución:	7 min

35 Los resultados de esta prueba se pueden ver en la Figura 6. Las diversas soluciones de etanol no ocasionaron liberación rápida de la dosis ni liberación incontrolada de las formas de administración de hidromorfona con liberación prolongada conformes con la invención. No obstante, sí que se observó una tendencia al aumento de la velocidad de liberación a medida que iba aumentando la concentración de etanol en los medios de disolución. La velocidad de liberación media fue mayor (aproximadamente un 10% de la reivindicación del etiquetado/h) en los medios con etanol al 40%, y no se vio afectada (aproximadamente un 6% de la reivindicación del etiquetado/h) en los medios con etanol al 4% respecto del control con 0% de etanol (6% de la reivindicación del etiquetado/h). De manera similar, el tiempo hasta la administración del 90% del fármaco (T90) no se vio afectado en los medios con etanol al 4% respecto de los medios de control, y el mayor efecto se produjo en los medios con etanol al 40%, como se indica en la Tabla 1. Incluso con la concentración de etanol al 40%, el T90 fue de 12 h. Además, el efecto sobre el intervalo de tiempo de liberación agregado de 2 horas (tiempo de inicio) fue mínimo para el comprimido, que refleja la ausencia de liberación rápida de la dosis en todas las concentraciones de etanol evaluadas.

Ejemplo 3

45 Estudio comparativo de liberación *in vitro*

Como comparación, se evaluó la liberación del clorhidrato de hidromorfona de cápsulas de Palladone XL® 32 mg en vodka (etanol al 27% v/v) y en agua usando un baño de disolución de Tipo II, frente a los comprimidos de hidromorfona del Ejemplo 1.

50 Los parámetros de disolución fueron los siguientes: Aparato de disolución: unidad de disolución Varian VK7010 y aparato de muestreo automático VK8000; Medio: Agua y vodka (Pavlova, 40% de alcohol/vol) respectivamente; Volumen: 900 ml; Velocidad de paleta: 50 r.p.m.; Volumen de arrastre: 5 ml; Temperatura: 37 ±

ES 2 402 666 T3

0,5 °C; Puntos de tiempo: T= 1, 2, 4, 6, 10,14, 18 y 24 horas. Nota: los resultados de la prueba indican que el contenido de alcohol del vodka Pavlova es de tan solo el 27%.

5 Para evitar la interferencia cromatográfica del vodka, las soluciones de muestra en vodka fueron evaporadas antes del análisis; a continuación se describen detalladamente los procedimientos. Se arrastró un volumen de 5 ml de solución de muestra, usando el muestreador automático, al interior de un tubo de ensayo. Tras el enfriado hasta temperatura ambiente, se añadió un volumen de 2 ml de solución de muestra a un vial para centelleo. La solución de muestra se evaporó hasta sequedad usando un evaporador a 45°C (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 con colector de vapor refrigerado, OFP-400, Thermo Savant). Se volvió a añadir un volumen de 2 ml de agua al vial para centelleo, y se mezcló bien. Entonces, la solución de muestra se inyectó en la columna de HPLC. Las soluciones de muestra en agua se enfriaron hasta temperatura ambiente y se inyectaron en la columna de HPLC.

15 Puesto que las soluciones de muestra en agua se inyectaron tal cual, mientras que las soluciones de muestra en vodka fueron primero evaporadas y luego reconstituidas con agua como parte de la preparación de las muestras, se llevó a cabo un breve estudio de validación para garantizar que no existieran diferencias entre las dos preparaciones de muestras. En el caso de las soluciones de muestra en agua, se evaporaron hasta sequedad dos estándares a 100,04 y 180,07 mg/ml, luego se volvieron a añadir 2 ml de agua por separado, se mezcló bien y se procedió al análisis mediante HPLC. En el caso de las soluciones de muestra en vodka, se diluyó un estándar a 250,13 mg/ml hasta 50,03 mg/ml con vodka por triplicado, se evaporó hasta sequedad, luego se volvieron a añadir 2 ml de agua, se mezcló bien y se procedió al análisis mediante HPLC. Se evaluó la recuperación para ver si había equivalencia entre ambas preparaciones de muestras. Se demostró que las dos técnicas de preparación de muestras producían resultados comparables en el estudio de validación.

20 Transcurridas 24 horas se midió el volumen de las soluciones de muestra en agua y en vodka y se calculó la velocidad de evaporación mediante la siguiente fórmula basada en la evaporación lineal: Velocidad de evaporación = (900 - volumen final - 8 x 5)/24 horas (8 x 5 = 5 ml por arrastre para 8 puntos de tiempo). En los cálculos de las características ("perfil") de disolución se corrigió la evaporación. El volumen de arrastre de muestra se verificó como experimento independiente en mediciones de agua y vodka por triplicado.

25 Las condiciones de la HPLC fueron las siguientes:

30	Columna:	Varian Inertsil (SIC) Phenyl-3, 5 mm, 4,6 x 150 mm
	Fase móvil:	35% Metanol 65% Tampón (fosfato sódico 0,1%, ácido octanosulfónico 0,2%, sal sódica, pH = 2,2)
	Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
	Temperatura:	45°C
	Volumen de inyección:	100 ml
	Longitud de onda:	280 nm
35	Tiempo de ejecución:	6,5 min

El volumen de inyección se aumentó hasta 100 ml a causa de la concentración baja de las soluciones de muestra en los puntos de tiempo más tempranos.

40 Cuando se expuso al etanol al 27%, Palladone XL administró el 100% de la reivindicación del etiquetado dentro de un plazo de 2 horas, frente al 21% de la reivindicación del etiquetado en agua, como se indica en la Tabla 2 e ilustra en la Figura 7.

Ejemplo 4

Comprimido de hidromorfona, sistema bicapa de 16 mg

45 Se fabricó una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada conforme con la invención, adaptada, diseñada y con forma de dispositivo osmótico de administración de fármaco, de la siguiente manera: primero, se preparó una composición farmacéutica. Se añadieron 8,98 kg de clorhidrato de hidromorfona, 2,2 kg de povidona (polivinilpirrolidona) identificada como K29-32, y 67,06 kg de óxido de polietileno con un peso molecular promedio de 200.000, a una cuba de granulación de lecho líquido. Después, se disolvieron 6,0 kg de povidona (polivinilpirrolidona), identificada como K29-32 y con un peso molecular promedio de 40.000, en 54,0 kg de agua a fin de preparar la solución de aglutinante. Los materiales secos se granularon en lecho líquido mediante rociado con 18,0 kg de solución de aglutinante. Luego, los gránulos húmedos se secaron en la granuladora hasta que alcanzaron un contenido de humedad aceptable, y se ajustó el

ES 2 402 666 T3

tamaño de los mismos usando una trituradora dotada de un tamiz con malla del 7.

Después, los gránulos fueron transferidos a una mezcladora y mezclados con 16 g de hidroxitolueno butilado como antioxidante y lubricados con 0,20 kg de estearato de magnesio.

5 Luego se preparó una a composición de empuje, de la siguiente manera: se ajustó el tamaño de 24,0 kg de cloruro sódico y 0,32 kg de óxido de hierro negro usando un aparato Quadro Comil con tamiz con malla del 21. Los materiales tamizados, 1,6 kg de hidroxipropilmetilcelulosa identificada como 2910 y 51,44 kg de óxido de polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 7.000.000, se añadieron a una cuba de granulación de lecho líquido. Después se preparó una solución de aglutinante. Luego, se disolvieron 6,0 kg de hidroxipropilmetilcelulosa, identificada como 2910 y con una viscosidad media de 5 cps, en 54,0 kg de agua a fin de preparar la solución de aglutinante. Los materiales secos se granularon en lecho líquido mediante rociado con 24,0 kg de solución de aglutinante. Luego, los gránulos húmedos se secaron en la granuladora hasta que alcanzaron un contenido de humedad aceptable, y se ajustó el tamaño de los mismos usando una trituradora dotada de un tamiz de 0,094 pulgadas (0,238 cm). Después, los gránulos fueron transferidos a una mezcladora y mezclados con 40 g de hidroxitolueno butilado y lubricados con 0,20 kg de estearato de magnesio.

15 Después, la composición farmacéutica de hidromorfona y la composición de empuje se comprimieron en forma de núcleos bicapa. Primero se añadieron 150 mg de la composición farmacéutica de hidromorfona a la cavidad del troquel y se precomprimieron; luego se añadieron 130 mg de la composición de empuje, y se prensaron las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 11/32" (0,87 cm).

20 Las disposiciones bicapa se recubrieron con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprendía un 99% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de acetilo del 39,8%, así como un 1% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disolvió esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se roció sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 33 mg de membrana a cada comprimido.

25 Se taladró con láser una vía de paso de salida de 0,64 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrajo mediante secado durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secaron los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

30 Después, se recubrieron con un recubrimiento de color y transparente los comprimidos secados. El color amarillo Opadry II se identificó como Y-30-12863-A. Se mezclaron 14,4 kg del color amarillo Opadry II en 105,6 kg de agua para formar una suspensión de color. En un recubridor de cuba, la suspensión de color se roció sobre los comprimidos secados y alrededor de ellos hasta haber aplicado aproximadamente 18 mg de suspensión a cada comprimido. Después se preparó una solución de recubrimiento transparente mezclando 2,4 kg de recubrimiento transparente Opadry identificado como YS-1-19025 en 45,6 kg de agua. En un recubridor de cuba, la solución transparente se roció sobre los comprimidos secados y alrededor de ellos hasta haber aplicado aproximadamente 1,5 mg de solución a cada comprimido.

35 Tras el recubrimiento con suspensión de color y solución transparente, se imprimió la leyenda "HM 16" en cada comprimido mediante una tinta negra con base de agua Opacode identificada como NS-78-17715. La impresión se llevó a cabo en una impresora con rampa.

Ejemplo 5

Estudio *in vivo*

Se llevó a cabo un estudio de Fase I a fin de evaluar el efecto del alcohol sobre la farmacocinética de los comprimidos de hidromorfona conformes con el Ejemplo 4, en sujetos sanos en ayunas y alimentados.

45 Se inscribió en el estudio a dos grupos de 24 adultos sanos, hombres y mujeres, de 21 a 45 años de edad (inclusive), que pesaban al menos 70 kg y que estaban dentro del 25% del peso normal para su estatura y complejión corporal. El estudio fue un estudio cruzado llevado a cabo en un único centro, con una sola dosis, sin anonimato, con cuatro tratamientos, cuatro períodos y cuatro secuencias en dos grupos de sujetos.

En el Grupo 1 cada sujeto recibió los siguientes tratamientos en ayunas:

50 Tratamiento A: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de zumo de naranja

Tratamiento B: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de alcohol al 4% v/v en zumo de naranja

Tratamiento C: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de

alcohol al 20% v/v en zumo de naranja

Tratamiento D: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de alcohol al 40% v/v en zumo de naranja

En el Grupo 2 cada sujeto recibió los siguientes tratamientos después de un desayuno estándar:

5 Tratamiento E: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de zumo de naranja

Tratamiento F: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de alcohol al 4% v/v en zumo de naranja

10 Tratamiento G: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de alcohol al 20% v/v en zumo de naranja

Tratamiento H: comprimidos de hidromorfona 16 mg conformes con el Ejemplo 4 junto con 240 ml de alcohol al 40% v/v en zumo de naranja

15 El alcohol de los tratamientos B, C, D, F, G y H se consumió en 30 minutos aproximadamente, en general sin beberlo todo de un trago. Por cada tratamiento, el sujeto recibió unos 50 mg de naltrexona como antagonista del opioide, empezando a recibirla unas 14 horas antes de la administración (de la hidromorfona) y dos veces al día durante la administración y hasta unas 48 horas después de dicha administración. Hubo un período de reposo farmacológico de entre unos 6 y 14 días entre los períodos de tratamiento; el período de reposo farmacológico empezó unas 24 horas después de la administración (de la hidromorfona).

20 Durante cada tratamiento, se extrajeron muestras de sangre de cada sujeto a fin de medir la concentración plasmática de hidromorfona en los siguientes puntos de tiempo aproximados: 0 (predosis), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 27, 30, 36, 42 y 48 horas después de la dosis. Se analizaron las muestras de plasma usando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas tándem (LC/MS/MS) validado, desarrollado en la empresa CEDRA Corporation. Se extrajo plasma humano que contenía hidromorfona y el estándar interno hidromorfona-D3 con una solución de etilacetato/hexano, y se retiró y sometió a retroextracción la capa orgánica antes de evaporarla hasta sequedad. Se reconstituyó el extracto y se inyectó una alícuota en un LC/MS/MS SCIEX API 4000 dotado de una columna de HPLC. Se monitorizaron los iones positivos en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM).

25 Este método fue validado con una concentración cuantificable mínima de hidromorfona de 0,05 ng/ml. Durante la validación, se construyeron curvas de calibración del analito representando gráficamente la proporción de analito:estándar interno frente a concentraciones conocidas del analito. Se construyó una curva de calibración usando proporciones de áreas pico (PAP) de los estándares de calibración aplicando un algoritmo de regresión ponderada lineal $I/concentración^2$. La curva de calibración de la hidromorfona fue lineal en el intervalo de 0,05 a 10,0 ng/ml.

30 Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos, basados en las concentraciones plasmáticas de hidromorfona:

C_{max} : concentraciones plasmáticas máximas observadas

T_{max} : tiempo hasta la concentración máxima

35 k : la constante de velocidad de eliminación aparente se calculó mediante regresión lineal de las concentraciones plasmáticas transformadas logarítmicamente durante la fase de descenso lineal logarítmica terminal.

$t_{1/2}$: los valores de semivida ($t_{1/2}$) aparente se calcularon como $0,693/k$.

ABC_t : el perfil de tiempo del área bajo la concentración plasmática, desde la hora 0 hasta la última concentración detectable en el punto de tiempo t , se determinó mediante el método trapezoidal lineal.

ABC_{inf} : el valor de ABC extrapolado hasta el infinito se calculó como la suma de

40 ABC_t y del área extrapolada hasta el infinito, calculada mediante la concentración en el punto de tiempo t (C_t) dividida entre k .

50 Tanto en el grupo alimentado como en el grupo en ayunas, las concentraciones plasmáticas estuvieron cerca del límite de cuantificación en el primer punto de tiempo post-dosis a las 2 horas; después, las concentraciones plasmáticas aumentaron lentamente en la totalidad de los 4 tratamientos. En ambos grupos hubo algunos sujetos sin valores de concentración correspondientes a algunos tratamientos (abandonos) o con valores bajos sin explicación clínica; estos sujetos con valores bajos fueron excluidos del análisis. La T_{max}

mediana osciló entre 12 y 16 horas. Los valores de C_{max} correspondientes a los 3 tratamientos con alcohol fueron ligeramente superiores al valor correspondiente al tratamiento con 0% de alcohol; las proporciones fueron del 117%, 131% y 128% en los tratamientos con alcohol al 4%, 20% y 40%, respectivamente, en los sujetos en ayunas. En los sujetos alimentados, las características de concentración plasmática de hidromorfona fueron similares en los 4 tratamientos y produjeron proporciones de C_{max} inferiores en comparación con los resultados en ayunas. Las proporciones de C_{max} no mostraron relación alguna con el porcentaje de alcohol (114%, 114% y 110% en los tratamientos con alcohol al 4%, 20% y 40%, respectivamente, en comparación con el tratamiento con 0% de alcohol).

Los valores de ABC correspondientes a los 3 tratamientos con alcohol en relación con el tratamiento con 0% de alcohol cumplieron con el criterio de bioequivalencia del 80% al 125% empleado para el intervalo de confianza tanto en el grupo en ayunas como en el grupo alimentado. En la Figura 8 se presenta el perfil de concentración media después de los 4 tratamientos que se administraron en el grupo en ayunas (Grupo 1). En la Tabla 3 se resumen los parámetros farmacocinéticos. En la Figura 9 se presenta el perfil de concentración media después de los 4 tratamientos en el Grupo 2, en el que todos los tratamientos se administraron después de un desayuno estándar. En la Tabla 4 se resumen los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

Ejemplo 6

Comparación de proporciones individuales: estudio con alcohol frente a estudio con administraciones duplicadas

Se llevó a cabo un estudio a fin de evaluar la bioequivalencia entre lotes producidos en dos lugares diferentes (Lote A frente a Lote B). Dicho estudio estaba diseñado como estudio por duplicado, de cuatro períodos, en el que cada uno de los dos lotes se administró en dos ocasiones diferentes sin reposo farmacológico entre los tratamientos, a fin de caracterizar la variabilidad farmacocinética inter- e intra-sujeto de la administración en sujetos sanos.

Las provisiones de fármaco para el Lote A y el Lote B se fabricaron como formas de administración osmóticas orales con liberación prolongada conformes con la invención, y en general, conforme a los métodos y técnicas que se indican en los Ejemplos 1 y 4.

Cada sujeto recibió cada uno de los siguientes tratamientos dos veces, en una secuencia de cuatro períodos determinada por un programa de aleatorización:

Tratamiento A: Lote A, con clorhidrato de naltrexona 50 mg

Tratamiento B: Lote B, con clorhidrato de naltrexona 50 mg

Se administró naltrexona 50 mg 12 horas antes de la administración de las formas de administración de hidromorfona y en el momento de administración de las formas de administración de hidromorfona. Se administraron dosis adicionales de 50 mg de naltrexona 12 y 24 horas después de la administración de hidromorfona en función de lo necesario. Hubo un período mínimo de reposo farmacológico de siete días entre las dosis. Después de la administración del fármaco se extrajo plasma de las muestras de sangre programadas, y se analizó dicho plasma para hallar las concentraciones de hidromorfona, de las que se determinó la C_{max} , el T_{max} , la semivida terminal ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC_{0-72} y ABC_{0-inf}). Se extrajeron muestras de diez milímetros de sangre venosa en tubos de ensayo que contenían anticoagulantes en cada momento de extracción de muestras. Se centrifugaron las muestras dentro del plazo de 1 hora tras su extracción y se almacenaron a $-40^{\circ}C$ hasta su análisis. Las muestras de sangre debían extraerse durante cada período de administración en los siguientes puntos de tiempo: 0 (antes de la administración), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 42, 48, 56, 64 y 72 horas tras cada administración de las formas de administración de hidromorfona conformes con la invención. Se analizaron las muestras de plasma usando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas tándem (LC/MS/MS) validado, desarrollado en la empresa CEDRA Corporation.

La proporción de C_{max} de esta administración duplicada representa la variabilidad intraindividuo. De este estudio se calculó la proporción de valores de C_{max} (valor alto/valor bajo) correspondiente a cada individuo y se comparó dicha proporción con la proporción de valores de C_{max} (tratamiento con alcohol/sin alcohol) obtenida en el Ejemplo anterior. En las Figuras 10 y 11 se presenta esta comparación para el Grupo 1 y el Grupo 2, respectivamente, del Ejemplo 5. Como se ilustra en estas Figuras, el intervalo de proporciones de C_{max} observado en el tratamiento con alcohol frente al tratamiento sin alcohol está en el mismo intervalo de proporciones que representa la variabilidad intraindividuo. Además, estas figuras muestran una proporción entre la concentración plasmática máxima de hidromorfona obtenida con una sola dosis en un sujeto de ensayo individual tras la coingestión de la forma de administración con alcohol y la concentración plasmática máxima de hidromorfona obtenida con una sola dosis en el mismo sujeto de ensayo individual tras la coingestión de la forma de administración con la misma solución acuosa (zumo de naranja) sin alcohol, y dicha proporción es inferior a aproximadamente 2,5:1.

Ejemplo 7**Estudio en el que se evalúa el efecto de las sustancias endurecedoras y de la resina acrílica sobre la liberación de oxicodona en agua y en etanol/agua al 40/60 (% en volumen)**

5 Se prepararon diez gramos de formulación con alcohol estearílico y diez gramos de formulación sin alcohol estearílico mediante una técnica de granulación húmeda. Las cantidades, indicadas en las Tablas 5 y 6, de clorhidrato de oxicodona, lactosa y Eudragit® RS PO, se combinaron en un recipiente adecuado y se mezclaron durante 5 minutos. La mezcla en polvo se granuló con agua hasta producir una masa húmeda. Después, se hizo pasar dicha masa húmeda a través de un tamiz con malla del 16 y se dejó secar durante toda la noche a condiciones ambiente. En un recipiente pequeño, se fundió la cantidad requerida de alcohol estearílico (una sustancia endurecedora) sobre un baño de agua. Manteniendo el alcohol estearílico fundido en el baño de agua, se añadió la cantidad deseada de gránulos secados, y se procedió a mezclar hasta que los gránulos estuvieron suficientemente recubiertos con el alcohol estearílico fundido. Se sacó la mezcla del baño de agua y se dejó enfriar a condiciones ambiente antes de ajustar el tamaño a través de un tamiz con malla del 16. Se añadió talco y estearato de magnesio a los gránulos recubiertos y se procedió a mezclar usando una mezcladora adecuada. Después, se comprimieron los gránulos para formar comprimidos de 375 mg, usando una máquina de pastillado adecuada; por ejemplo, una prensa Carver. Los gránulos que no fueron recubiertos con alcohol estearílico se comprimieron para formar comprimidos de 300 mg.

Ejemplo 8**Formulaciones de clorhidrato de hidromorfona con y sin alcohol estearílico**

20 Se empleó el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo 7, trabajando con clorhidrato de hidromorfona en vez de con clorhidrato de oxicodona. Las composiciones utilizadas se indican en las Tablas 7 y 8.

Ejemplo 9**Funcionalidad de la liberación de los opioides de formulaciones con y sin alcohol estearílico**

25 Las muestras para esta prueba se obtuvieron de los Ejemplos 7 y 8. Se probó la liberación de los comprimidos mediante el aparato USP Tipo VII. Los medios de liberación utilizados fueron los siguientes: Datos del etanol: Etanol = Etanol al 40% / agua = 0-4 h, y luego agua = 4-24 h; Datos del agua: agua empleada como medio para todos los intervalos. El ensayo con los fármacos se llevó a cabo en un laboratorio analítico usando métodos de HPLC (LAR 007411, AAM1.773vl, AAM1.585v50).

30 Resultado: el alcohol estearílico suprimió el efecto del etanol sobre la funcionalidad de los opioides, como se ilustra en las Figuras 12 y 13. La abreviatura "% EM" que aparece en los rótulos de los ejes "Y" de estas figuras y de las Figuras 14-16 indica que los datos de liberación de los fármacos se normalizaron al 100%.

Ejemplo 10**Efecto de Eudragit® RS PO sobre la funcionalidad de los opioides**

35 Para fabricar los gránulos se empleó el mismo método de granulación húmeda que el descrito en el Ejemplo 7. Sin embargo, se omitió Eudragit RS PO de las mezclas en polvo. Se ajustó el peso de los comprimidos, a fin de obtener 25 mg de opioides en cada comprimido. Las formulaciones son las indicadas en las Tablas 9 y 10.

40 Resultados: como se ilustra en la Figura 14, la ausencia de Eudragit® RS PO de la formulación no tuvo efecto alguno sobre la funcionalidad del clorhidrato de oxicodona en agua ni en el medio compuesto por agua y etanol. Y como se ilustra en la Figura 15, la ausencia de Eudragit® RS PO de la formulación no tuvo efecto alguno sobre la funcionalidad del clorhidrato de hidromorfona en agua ni en el medio compuesto por agua y etanol.

45

Ejemplo 11**Efectos relativos del alcohol estearílico, del aceite de ricino hidrogenado con polioxil 60 y de la cera de carnauba sobre la funcionalidad del clorhidrato de oxicodona**

50 Para fabricar los gránulos se empleó el mismo método de granulación húmeda que el descrito en el Ejemplo 7. Sin embargo, en vez de usar alcohol estearílico se usó aceite de ricino hidrogenado con polioxil 60 o cera de carnauba. Se mantuvo el peso de los comprimidos en 375 mg, a fin de obtener 30 mg de opioides en

ES 2 402 666 T3

cada comprimido. Las formulaciones utilizadas son las indicadas en la Tabla 11. Los comprimidos se liberaron en los medios que se indican a continuación. Datos del etanol: Etanol al 40% / agua = 0-4 h, agua = 4-24 h; Datos del agua: agua empleada como medio para todos los intervalos

- 5 Resultado: como se ilustra en la Figura 16, se puede emplear cera carnauba como sustitutivo del alcohol estearílico; no así el aceite de ricino hidrogenado con polioxil.

Ejemplo 12

Ensayo de las formas de administración OxyContin®

Se llevaron a cabo pruebas de disolución in vitro de las formas de administración OxyContin®, básicamente en las siguientes condiciones:

- 10 Condiciones de disolución:

Aparato: USP Tipo II

Velocidad de paleta: 50 r.p.m.

Volumen: 900 ml

Temperatura del baño: $37 \pm 0,5$ °C

- 15 Volumen de muestra: 5 ml

Medios de disolución: Agua de calidad analítica y etanol al 40%, respectivamente (n=6 comprimidos por medio)

Intervalo de toma de muestras: T= 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas

- 20 Las soluciones de muestra se analizaron usando una columna de C18, con detección mediante UV a una longitud de onda de 286 nm. La cuantificación se realizó mediante curva de linealidad que osciló entre 1,05 y 100,53 µg/ml, a fin de ajustarse a las concentraciones de muestra. Las condiciones detalladas de HPLC para este análisis concreto fueron básicamente las que se indican a continuación.

Condiciones de la HPLC:

Columna: Zorbax Extended de C18, 5µ, 50 x 4,6 mm

- 25 Fase móvil: THF:acetonitrilo:tampón fosfato 34 mM
(3:25:72, v/v/v)

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min

Longitud de onda del detector: 286 nm

Volumen de inyección: 30 µl

- 30 Temperatura de la columna: 50°C

Tiempo de funcionamiento/ejecución: 4 min

Los resultados se ilustran en la Figura 17.

Ejemplo 13

Matriz de hidromorfona 16 mg

- 35 Una mezcla de 100 g que contiene 6 g de clorhidrato de hidromorfona, 25 g de HPMC K100M, 15 g de HPMC K3, 5 g de PVP K29-32, 2 g de estearato de magnesio y 47 g de celulosa microcristalina se mezcla en seco en una trituradora de rodillos durante 3 minutos. Se pesan muestras de 267 mg y luego se comprimen dichas muestras en una prensa Carver con herramental redondeado estándar de 11/32" (0,87 cm) y con una fuerza de compresión de ½ tonelada a fin de producir comprimidos de liberación prolongada.

- 40 Ejemplo 14

Matriz de oxicodona 40 mg

Una mezcla de 100 g que contiene 15 g de clorhidrato de oxicodona, 25 g de HPMC K100M, 15 g de HPMC K3, 5 g de PVP K29-32, 2 g de estearato de magnesio y 38 g de celulosa microcristalina se mezcla en

seco mezcla en una trituradora de rodillos durante 3 minutos. Se pesan muestras de 267 mg y luego se comprimen dichas muestras en una prensa Carver con herramental redondeado estándar de 11/32" (0,87 cm) y con una fuerza de compresión de ½ tonelada a fin de producir comprimidos de liberación prolongada.

Ejemplo 15

5

Matriz de sulfato de morfina 90 mg

10

Una mezcla de 100 g que contiene 18 g de sulfato de morfina, 25 g de HPMC K100M, 15 g de HPMC K3, 5 g de PVP K29-32, 2 g de estearato de magnesio y 35 g de celulosa microcristalina se mezcla en seco en una trituradora de rodillos durante 3 minutos. Se pesan muestras de 500 mg y luego se comprimen dichas muestras en una prensa Carver con herramental redondeado estándar de 13/32" (1,03 cm) y con una fuerza de compresión de 0,75 toneladas a fin de producir comprimidos de liberación prolongada.

Ejemplo 16

Matriz de clorhidrato de oximorfona 40 mg

15

Una mezcla de 100 g que contiene 15 g de clorhidrato de oximorfona, 25 g de HPMC K100M, 15 g de HPMC K3, 5 g de PVP K29-32, 2 g de estearato de magnesio y 38 g de celulosa microcristalina se mezcla en seco en una trituradora de rodillos durante 3 minutos. Se pesan muestras de 267 mg y luego se comprimen dichas muestras en una prensa Carver con herramental redondeado estándar de 11/32" (0,87 cm) y con una fuerza de compresión de ½ tonelada a fin de producir comprimidos de liberación prolongada.

Ejemplo 17

Matriz de bitartrato de hidrocodona 40 mg

20

Una mezcla de 100 g que contiene 15 g de bitartrato de hidrocodona, 25 g de HPMC K100M, 15 g de HPMC K3, 5 g de PVP K29-32, 2 g de estearato de magnesio y 38 g de celulosa microcristalina se mezcla en seco en una trituradora de rodillos durante 3 minutos. Se pesan muestras de 267 mg y luego se comprimen dichas muestras en una prensa Carver con herramental redondeado estándar de 11/32" (0,87 cm) y con una fuerza de compresión de ½ tonelada a fin de producir comprimidos de liberación prolongada.

25

Ejemplo 18

Sistema de oxiconona 40 mg OROS®

30

Primero, se prepara una composición farmacéutica mezclando en seco los siguientes materiales: 135,6 g de óxido de polietileno N-150, 54 g de clorhidrato de oxiconona y 8 g de povidona (polivinilpirrolidona). Se añaden lentamente 70 g de etanol mientras se mezcla en una mezcladora planetaria KitchenAid. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se devuelve el material a la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

35

Después, se prepara una composición de empuje mezclando en seco los siguientes materiales en una mezcladora planetaria KitchenAid: 147,5 g de óxido de polietileno con un peso molecular de 7000K, 40 g de cloruro sódico en polvo, 8 g de povidona K29-32, y 2 g de óxido de hierro verde. Se añaden lentamente 100 g de etanol mientras se mezcla. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se coloca el material en la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

40

Después, la composición farmacéutica de oxiconona y la composición de empuje se comprimen en forma de núcleos bicapa. Primero se añaden 148 mg de la composición farmacéutica de oxiconona a la cavidad del troquel y se precomprimen; luego se añaden 123 mg de la composición de empuje, y se prensan las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 11/32" (0,87 cm).

45

Las disposiciones bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprende un 99% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de acetilo del 39,8%, así como un 1% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disuelve esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se rocía sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 43 mg de membrana a cada comprimido.

50

Se taladra una vía de paso de salida de 1,0 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrae mediante secado

ES 2 402 666 T3

durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secan los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

Ejemplo 19

Sulfato de morfina 90 mg OROS®

5 Primero, se prepara una composición farmacéutica mezclando en seco los siguientes materiales: 135,6 g de óxido de polietileno N-80, 54 g de sulfato de morfina y 8 g de povidona (polivinilpirrolidona). Se añaden lentamente 70 g de etanol mientras se mezcla en una mezcladora planetaria KitchenAid. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se devuelve el material a la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

10 Después, se prepara una composición de empuje mezclando en seco los siguientes materiales en una mezcladora planetaria KitchenAid: 147,5 g de óxido de polietileno con un peso molecular de 7000K, 40 g de cloruro sódico en polvo, 8 g de povidona K29-32, y 2 g de óxido de hierro verde. Se añaden lentamente 100 g de etanol mientras se mezcla. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se coloca el material en la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

15 Después, la composición farmacéutica de sulfato de morfina y la composición de empuje se comprimen en forma de núcleos bicapa. Primero se añaden 333 mg de la composición farmacéutica de sulfato de morfina a la cavidad del troquel y se precomprimen; luego se añaden 280 mg de la composición de empuje, y se prensan las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 7/16" (1,11 cm).

20 Las disposiciones bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprende un 95% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de acetilo del 39,8%, así como un 5% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disuelve esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se rocía sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 33 mg de membrana a cada comprimido.

25 Se taladra una vía de paso de salida de 1,0 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrae mediante secado durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secan los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

Ejemplo 20

Clorhidrato de oximorfona 40 mg OROS®

30 Primero, se prepara una composición farmacéutica mezclando en seco los siguientes materiales: 135,6 g de óxido de polietileno N-80, 54 g de clorhidrato de oximorfona y 8 g de povidona (polivinilpirrolidona). Se añaden lentamente 70 g de etanol mientras se mezcla en una mezcladora planetaria KitchenAid. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se devuelve el material a la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

35 Después, se prepara una composición de empuje mezclando en seco los siguientes materiales en una mezcladora planetaria KitchenAid: 147,5 g de óxido de polietileno con un peso molecular de 7000K, 40 g de cloruro sódico en polvo, 8 g de povidona K29-32, y 2 g de óxido de hierro verde. Se añaden lentamente 100 g de etanol mientras se mezcla. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se coloca el material en la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

40 Después, la composición farmacéutica de clorhidrato de oximorfona y la composición de empuje se comprimen en forma de núcleos bicapa. Primero se añaden 148 mg de la composición farmacéutica de oximorfona a la cavidad del troquel y se precomprimen; luego se añaden 123 mg de la composición de empuje, y se prensan las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 11/32" (0,87 cm).

45 Las disposiciones bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprende un 99% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de

5 acetilo del 39,8%, así como un 1% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disuelve esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se rocía sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 43 mg de membrana a cada comprimido.

Se taladra una vía de paso de salida de 1,0 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrae mediante secado durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secan los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

10 **Ejemplo 21**

Bitartrato de hidrocodona 40 mg OROS®

15 Primero, se prepara una composición farmacéutica mezclando en seco los siguientes materiales: 135,6 g de óxido de polietileno N-80, 54 g de bitartrato de hidrocodona y 8 g de povidona (polivinilpirrolidona). Se añaden lentamente 70 g de etanol mientras se mezcla en una mezcladora planetaria KitchenAid. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se devuelve el material a la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

20 Después, se prepara una composición de empuje mezclando en seco los siguientes materiales en una mezcladora planetaria KitchenAid: 147,5 g de óxido de polietileno con un peso molecular de 7000K, 40 g de cloruro sódico en polvo, 8 g de povidona K29-32, y 2 g de óxido de hierro verde. Se añaden lentamente 100 g de etanol mientras se mezcla. Se ajusta el tamaño de los gránulos húmedos resultantes a través de una criba con caja y con malla del 16, se disponen dichos gránulos en una cuba, se secan al aire a temperatura ambiente, y se vuelve a ajustar su tamaño, a través de una criba con caja y con malla del 16. Por último, se coloca el material en la mezcladora y se mezclan 0,5 g de estearato de magnesio con dicho material durante 1 minuto.

25 Después, la composición farmacéutica de bitartrato de hidrocodona y la composición de empuje se comprimen en forma de núcleos bicapa. Primero se añaden 148 mg de la composición farmacéutica de bitartrato de hidrocodona a la cavidad del troquel y se precomprimen; luego se añaden 123 mg de la composición de empuje, y se prensan las capas hasta formar disposiciones bicapa, cóncavas, estándar, de un diámetro de 11/32" (0,87 cm).

30 Las disposiciones bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición formadora de paredes comprende un 99% de acetato de celulosa, identificada como 398-10 y con un contenido promedio de acetilo del 39,8%, así como un 1% de polietilenglicol identificado como 3350 y con un peso molecular promedio de 3350. Se disuelve esta composición formadora de paredes en una mezcla con un 96% de acetona y un 4% de agua, obteniéndose una solución con un 6% de sólidos. En un recubridor de cuba, la composición formadora de paredes se rocía sobre las disposiciones bicapa y alrededor de ellas hasta haber aplicado aproximadamente 43 mg de membrana a cada comprimido.

35 Se taladra una vía de paso de salida de 1,0 mm a través de la pared semipermeable a fin de conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El solvente residual se extrae mediante secado durante 72 horas a 45°C y a una humedad relativa del 45%. Tras el secado de la humedad, se secan los comprimidos durante 4 horas a 45°C y humedad ambiente.

V. CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

De lo expuesto hasta aquí, se puede ver que las características de la invención incluyen, entre otras características, las siguientes:

45 A1. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada que se usa una vez al día (1/d), que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

50 la coadministración de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada;

y en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores al 20% en volumen/volumen; y

- 5 en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.
- 10 A2. El método de la Característica A1, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- 15 A3. El método de la Característica A1, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- A4. El método de la Característica A1, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.
- 20 A5. El método de la Característica A4, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.
- 25 A6. El método de la Característica A1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- A7. El método de la Característica A6, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- 30 A8. El método de la Característica A1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.
- A9. El método de la Característica A1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- 35 A10. El método de la Característica A1, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- A11. El método de la Característica A1, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- 40 A12. El método de la Característica A11, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- A13. Un método que comprende:
- 45 proporcionar una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;
- la coadministración de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;
- la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada;
- 50 en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona

1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

5 A14. El método de la Característica A13, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A15. El método de la Característica A13, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

10 A16. El método de la Característica A13, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.

15 A17. El método de la Característica A16, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

20 A18. El método de la Característica A13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

25 A19. El método de la Característica A18, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

30 A20. El método de la Característica A13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

A21. El método de la Característica A13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

35 A22. El método de la Característica A13, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

A23. El método de la Característica A13, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

40 A24. El método de la Característica A23, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A25. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

45 la coadministración de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada;

50 en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

5 A26. El método de la Característica A25, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A27. El método de la Característica A25, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

A28. El método de la Característica A25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

10 A29. El método de la Característica A28, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

15 A30. El método de la Característica A25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

A31. El método de la Característica A30, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

20 A32. El método de la Característica A25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

A33. El método de la Característica A25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

25 A34. El método de la Característica A25, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

A35. El método de la Característica A25, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

30 A36. El método de la Característica A35, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A37. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada;

35 la coadministración de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

40 en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.

45 A38. El método de la Característica A37, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A39. El método de la Característica A37, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

50 A40. El método de la Característica A37, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de

administración de hidromorfona con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.

5 A41. El método de la Característica A40, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

10 A42. El método de la Característica A37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

15 A43. El método de la Característica A42, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

A44. El método de la Característica A37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

20 A45. El método de la Característica A37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona dos veces al día (2/d) con liberación prolongada.

25 A46. El método de la Característica A37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

A47. El método de la Característica A37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

30 A48. El método de la Característica A37, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

A49. El método de la Característica A37, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

A50. El método de la Característica A49, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

35 A51. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada;

la coadministración de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

40 la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

45 en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

50 A52. El método de la Característica A51, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A53. El método de la Característica A51, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

5 A54. El método de la Característica A51, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.

10 A55. El método de la Característica A54, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

15 A56. El método de la Característica A51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

A57. El método de la Característica A56, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

20 A58. El método de la Característica A51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

A59. El método de la Característica A51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

25 A60. El método de la Característica A51, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

A61. El método de la Característica A51, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

30 A62. El método de la Característica A61, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A63. El método de la Característica A51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

35 A64. El método de la Característica A51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona dos veces al día (2/d) con liberación prolongada.

A65. Un método que comprende:

40 proporcionar una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada que comprende una dosis de hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada;

la coadministración de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada;

45 en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

50 en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

- A66. El método de la Característica A65, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- A67. El método de la Característica A65, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 5 A68. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- 10 A69. El método de la Característica A68, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- A70. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 15 A71. El método de la Característica A70, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- A72. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.
- 20 A73. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- A74. El método de la Característica A65, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.
- 25 A75. El método de la Característica A65, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- A76. El método de la Característica A65, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 30 A77. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.
- A78. El método de la Característica A65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona dos veces al día (2/d) con liberación prolongada.
- 35 A79. Un método que comprende:
- proporcionar una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;
- la coadministración de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;
- 40 la liberación de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.
- 45
- 50 A80. El método de la Característica A79, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A81. El método de la Característica A79, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

5 A82. El método de la Característica A79, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.

10 A83. El método de la Característica A82, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

15 A84. El método de la Característica A79, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

A85. El método de la Característica A84, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

20 A86. El método de la Característica A79, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

A87. El método de la Característica A79, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

25 A88. El método de la Característica A79, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

A89. El método de la Característica A79, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

30 A90. El método de la Característica A89, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A91. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

35 la coadministración de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada;

40 en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

45 A92. El método de la Característica A91, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A93. El método de la Característica A91, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

50 A94. El método de la Característica A91, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un

paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.

5 A95. El método de la Característica A94, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

10 A96. El método de la Característica A91, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

A97. El método de la Característica A96, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

15 A98. El método de la Característica A91, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

A99. El método de la Característica A91, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

20 A100. El método de la Característica A91, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

A101. El método de la Característica A91, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

25 A102. El método de la Característica A101, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A103. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

30 la coadministración de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

35 la liberación de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; y en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

40 A104. El método de la Característica A103, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A105. El método de la Característica A103, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

45 A106. El método de la Característica A103, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

A107. El método de la Característica A106, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

50 A108. El método de la Característica A103, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

ES 2 402 666 T3

- A109. El método de la Característica A108, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- 5 A110. El método de la Característica A103, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- A111. El método de la Característica A103, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- 10 A112. El método de la Característica A103, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- A113. El método de la Característica A103, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- 15 A114. El método de la Característica A103, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- A115. Un método que comprende:
- proporcionar una forma de administración de opioide con liberación prolongada que comprende opioide y una estructura de administración para liberación prolongada;
- 20 la coadministración de la forma de administración de opioide con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;
- la liberación del opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada;
- en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 25 en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.
- 30 A116. El método de la Característica A115, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- A117. El método de la Característica A115, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 35 A118. El método de la Característica A115, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.
- 40 A119. El método de la Característica A118, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra al paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.
- 45 A120. El método de la Característica A115, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 50 A121. El método de la Característica A120, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- A122. El método de la Característica A115, en donde, además, la forma de administración de opioide

con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

A123. El método de la Característica A115, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 2/d con liberación prolongada.

5 A124. El método de la Característica A115, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

A125. El método de la Característica A115, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

10 A126. El método de la Característica A115, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

A127. El método de la Característica A115, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

15 A128. El método de la Característica A127, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A129. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de opioide con liberación prolongada que comprende opioide y una estructura de administración para liberación prolongada;

20 la coadministración de la forma de administración de opioide con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación del opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

25 en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

30 A130. El método de la Característica A129, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A131. El método de la Característica A129, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

35 A132. El método de la Característica A129, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.

40 A133. El método de la Característica A132, en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

45 A134. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

50 A135. El método de la Característica A134, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

A136. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide

con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

A137. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

5 A138. El método de la Característica A129 en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

A139. El método de la Característica A129, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

10 A140. El método de la Característica A139, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A141. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

15 A142. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 2/d con liberación prolongada.

A143. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de opioide con liberación prolongada que comprende una dosis de opioide y una estructura de administración para liberación prolongada;

20 la coadministración de la forma de administración de opioide con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

25 la liberación de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada; y en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

30 A144. El método de la Característica A143, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

A145. El método de la Característica A143, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

A146. El método de la Característica A143, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.

35 A147. El método de la Característica A146, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.

40 A148. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

A149. El método de la Característica A148, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

45 A150. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

A151. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

50 A152. El método de la Característica A129 en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende liberar opioide de manera sostenida de la

estructura de administración para liberación prolongada.

A153. El método de la Característica A129, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

5 A154. El método de la Característica A153, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

A155. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

A156. El método de la Característica A129, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración de opioide 2/d con liberación prolongada.

10 A157. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

15 la coadministración de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

20 en donde, además, la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

25 A158. Un método que comprende:

proporcionar una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada;

la coadministración de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

30 la liberación de la hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

35 en donde, además, la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

A159. Un método que comprende:

40 proporcionar una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende el opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d;

la coadministración de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

45 la liberación de opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada; en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

en donde, además, la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando

la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

A160. Un método que comprende:

5 proporcionar una forma de administración de opioide con liberación prolongada que comprende opioide y una estructura de administración para liberación prolongada; la coadministración de la forma de administración de opioide con liberación prolongada junto con alcohol acuoso a un paciente;

la liberación de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada; en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

10 en donde, además, la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

15 Además, las características de la invención incluyen, entre otras, las siguientes:

B1. El uso de una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol; y en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente un 20% en volumen/volumen; y

20 en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.

B2. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

B3. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

30 B4. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.

40 B5. El uso conforme con la Característica B4, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

B6. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

45 B7. El uso conforme con la Característica B6, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

50 B8. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

B9. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

ES 2 402 666 T3

- B10. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- 5 B11. El uso conforme con la Característica B1, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- B12. El uso conforme con la Característica B11, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 10 B13. El uso de una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 15 en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a
- 20 5:1 aproximadamente.
- B14. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- B15. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 25 B16. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una
- 30 dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.
- B17. El uso conforme con la Característica B16, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) una concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una
- 35 dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.
- B18. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 40 B19. El uso conforme con la Característica B18, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- B20. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.
- 45 B21. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- B22. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- 50 B23. El uso conforme con la Característica B13, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

ES 2 402 666 T3

B24. El uso conforme con la Característica B23, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

5 B25. El uso de una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

10 en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen.

15 B26. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

B27. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

B28. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

20 B29. El uso conforme con la Característica B28, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

25 B30. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

B31. El uso conforme con la Característica B30, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

30 B32. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

B33. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

35 B34. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

B35. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

40 B36. El uso conforme con la Característica B25, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

B37. El uso de una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

45 en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

50 en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.

ES 2 402 666 T3

B38. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

B39. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

5 B40. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.

10 B41. El uso conforme con la Característica B40, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

15 B42. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

20 B43. El uso conforme con la Característica B42, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

25 B44. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

B45. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 2/d con liberación prolongada.

30 B46. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

B47. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

35 B48. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

B49. El uso conforme con la Característica B37, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

40 B50. El uso conforme con la Característica B49, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

B51. El uso de una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

45 en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

50 en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se usa por sí sola, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

B52. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

ES 2 402 666 T3

B53. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

5 B54. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.

10 B55. El uso conforme con la Característica B54, en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de hidromorfona a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

15 B56. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

B57. El uso conforme con la Característica B56, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

20 B58. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

B59. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

25 B60. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

B61. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

30 B62. El uso conforme con la Característica B61, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

B63. El uso conforme con la Característica B51, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

35 B64. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 2/d con liberación prolongada.

40 B65. El uso de una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

45 en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

50 B66. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

B67. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

ES 2 402 666 T3

- B68. El método de la Característica B67, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- 5 B69. El método de la Característica B68, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- B70. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 10 B71. El uso conforme con la Característica B70, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- B72. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.
- 15 B73. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- B74. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.
- 20 B75. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- B76. El uso conforme con la Característica B75, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 25 B77. El uso conforme con la Característica B67, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.
- B78. El uso conforme con la Característica B65, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 2/d con liberación prolongada.
- 30 B79. El uso de una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- 35 en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 40 en donde, además, la proporción entre (i) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.
- B80. El uso de una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, que comprende hidromorfona y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- 45 en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 50 en donde, además, la proporción entre (i) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada se usa por sí sola, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

ES 2 402 666 T3

B81. El uso de una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

5 en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

10 B82. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la forma de administración con liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

B83. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

15 B84. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

B85. El uso conforme con la Característica B84, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.

20 B86. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

25 B87. El uso conforme con la Característica B86, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

B88. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.

30 B89. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

B90. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

35 B91. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

B92. El uso conforme con la Característica B81, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

40 B93. El uso de una forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol; en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

45 en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

B94. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración con liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

50 B95. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

- B96. El método de la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- 5 B97. El método de la Característica B96, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada.
- B98. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 10 B99. El uso conforme con la Característica B98, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende hidromorfona en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- B100. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata de la hidromorfona.
- 15 B101. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- B102. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la liberación de hidromorfona de la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende liberar hidromorfona de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.
- 20 B103. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- B104. El uso conforme con la Característica B103, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 25 B105. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 1/d con liberación prolongada.
- B106. El uso conforme con la Característica B93, en donde, además, la forma de administración de hidromorfona con liberación prolongada comprende una forma de administración de hidromorfona 2/d con liberación prolongada.
- 30 Y además, las características de la invención incluyen, entre otras, las siguientes:
- C1. El uso de una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- 35 en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.
- 40 C2. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- 45 C3. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- C4. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.
- 50

- 5 C5. El uso conforme con la Característica C4, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.
- 10 C6. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 15 C7. El uso conforme con la Característica C6, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- C8. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- 20 C9. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- C10. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- 25 C11. El uso conforme con la Característica C1, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- C12. El uso conforme con la Característica C11, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 30 C13. El uso de una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 35 en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.
- C14. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- 40 C15. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 45 C16. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.
- 50 C17. El uso conforme con la Característica C16, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.
- C18. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

ES 2 402 666 T3

- C19. El uso conforme con la Característica C18, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- 5 C20. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- C21. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- 10 C22. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- C23. El uso conforme con la Característica C13, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- 15 C24. El uso conforme con la Característica C23, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- C25. El uso de una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- 20 en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y
- 25 en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.
- C26. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- 30 C27. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- C28. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.
- 35 C29. El uso conforme con la Característica C28, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.
- C30. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 40 C31. El uso conforme con la Característica C30, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- C32. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- 45 C33. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- C34. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.
- 50

ES 2 402 666 T3

C35. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

C36. El uso conforme con la Característica C25, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

5 C37. El uso de una forma de administración de un opioide con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

10 en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.

15 C38. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

C39. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

20 C40. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de administración de opioide con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente.

25 C41. El uso conforme con la Característica C40, en donde, además, la proporción entre (i) una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

30 C42. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

35 C43. El uso conforme con la Característica C42, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

C44. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 1/d con liberación prolongada.

40 C45. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 2/d con liberación prolongada.

C46. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

45 C47. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

C48. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

50 C49. El uso conforme con la Característica C37, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

ES 2 402 666 T3

50. El uso conforme con la Característica C49, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 5 C51. El uso de una forma de administración de un opioide con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 10 en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración se usa por sí sola, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.
- 15 C52. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- C53. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 20 C54. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 4:1 aproximadamente.
- 25 C55. El uso conforme con la Característica C54, en donde, además, la proporción entre (i) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa por sí sola, es igual o inferior a 3:1 aproximadamente.
- 30 C56. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- C57. El uso conforme con la Característica C56, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- 35 C58. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- C59. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- 40 C60. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.
- C61. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- 45 C62. El uso conforme con la Característica C61, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- C63. El uso conforme con la Característica C51, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 1/d con liberación prolongada.
- 50 C64. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 2/d con liberación prolongada.

ES 2 402 666 T3

- 5 C65. El uso de una forma de administración de un opioide con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol; en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un periodo de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y
- en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.
- 10 C66. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.
- C67. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, el alcohol comprende etanol.
- 15 C68. El método de la Característica C67, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.
- C69. El método de la Característica C68, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.
- 20 C70. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.
- 25 C71. El uso conforme con la Característica C70, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.
- C72. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
- 30 C73. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.
- C74. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.
- 35 C75. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.
- C76. El uso conforme con la Característica C75, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.
- 40 C77. El uso conforme con la Característica C67, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 1/d con liberación prolongada.
- C78. El uso conforme con la Característica C65, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 2/d con liberación prolongada.
- 45 C79. El uso de una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, que proporciona administración 1/d, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;
- en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y
- 50 en donde, además, la proporción entre (i) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la

ES 2 402 666 T3

forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada se usa por sí sola, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

5 C80. El uso de una forma de administración de un opioide con liberación prolongada, que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen; y

10 en donde, además, la proporción entre (i) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración se usa en combinación con alcohol acuoso, y (ii) el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando la forma de administración de opioide con liberación prolongada se usa por sí sola, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

C81. El uso de una forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol;

15 en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 80% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

20 en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

C82. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la forma de administración con liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

25 C83. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

C84. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

30 C85. El uso conforme con la Característica C84, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis del opioide de la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada.

C86. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

35 C87. El uso conforme con la Característica C86, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

40 C88. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

C89. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la forma de administración de opioide 1/d con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

45 C90. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración 1/d.

C91. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

C92. El uso conforme con la Característica C81, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

50 C93. El uso de una forma de administración de opioide con liberación prolongada en combinación con alcohol acuoso, para reducir la liberación rápida de la dosis inducida por alcohol; en donde, además, la

forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y

5 en donde, además, los medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 20% en volumen/volumen.

C94. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración con liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada osmótica de administración oral.

10 C95. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, el alcohol comprende etanol.

C96. El método de la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 50% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.

15 C97. El método de la Característica C96, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad inferior o igual a aproximadamente el 25% del peso de la dosis de opioide de la forma de administración de opioide con liberación prolongada.

C98. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

20 C99. El uso conforme con la Característica C98, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende el opioide en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg.

25 C100. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

C101. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende también un antagonista de los opioides.

30 C102. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la liberación de opioide de la forma de administración del opioide con liberación prolongada comprende liberar el opioide de manera sostenida de la estructura de administración para liberación prolongada.

C103. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 30% en volumen/volumen.

C104. El uso conforme con la Característica C103, en donde, además, el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a aproximadamente el 40% en volumen/volumen.

35 C105. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 1/d con liberación prolongada.

40 C106. El uso conforme con la Característica C93, en donde, además, la forma de administración de opioide con liberación prolongada comprende una forma de administración del opioide 2/d con liberación prolongada.

Y además, las características de la invención incluyen, entre otras, las siguientes:

45 D1. Una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en donde dicha estructura de administración para liberación prolongada libera dicho opioide de dicha forma de administración con liberación prolongada en presencia de alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente, y en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media a partir de una única dosis del opioide, que se obtiene cuando dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra a un paciente junto con dicho alcohol acuoso, y una concentración plasmática máxima media a partir de una única dosis del opioide que se obtiene cuando se administra a un paciente dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada, sin coadministración de dicho alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1, aproximadamente.

50

ES 2 402 666 T3

D2. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D1, y en donde, además, dicha proporción es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente, y preferiblemente igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.

5 D3. Una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en donde dicha estructura de administración para liberación prolongada libera dicho opioide de dicha forma de administración con liberación prolongada en presencia de alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente, y en donde la proporción entre la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada se coadministra a un paciente junto con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando se administra a un paciente dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada, sin coadministración del alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1, aproximadamente.

15 D4. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D3, y en donde, además, dicha proporción es igual o inferior a 4:1 aproximadamente, y preferiblemente igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

20 D5. Una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en donde dicha estructura de administración para liberación prolongada libera dicho opioide de dicha forma de administración con liberación prolongada en presencia de alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente, y en donde dicha forma de administración con liberación prolongada de opioide libera una cantidad igual o inferior a un 80% (aproximadamente) de la dosis del opioide de dicha forma de administración con liberación prolongada de opioide, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde dichos medios de ensayo comprenden alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

30 D6. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D5, en donde dicha liberación es igual o inferior a aproximadamente un 50% del peso de la dosis de opioide, y preferiblemente, y igual o inferior a aproximadamente un 25% del peso de la dosis de opioide.

35 D7. Una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada, en donde dicha estructura de administración para liberación prolongada libera dicho opioide de dicha forma de administración con liberación prolongada en presencia de alcohol acuoso que comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente, y en donde la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando dicha forma de administración con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando dicha forma de administración liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

40 D8. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D7, que proporciona administración una vez al día (1/d) o dos veces al día (2/d).

45 D9. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D8, en donde dicho opioide se selecciona del grupo que comprende morfina, codeína, tebaína, diamorfina, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, metadona, levometadil acetato clorhidrato, petidina, cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina, fenazocina y sales farmacéuticamente aceptables de estas sustancias.

50 D10. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D9, en donde dicho alcohol acuoso es igual o superior a un 25% en volumen/volumen, aproximadamente, y más preferiblemente, igual o superior a un 30% en volumen/volumen, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o superior a un 35% en volumen/volumen, aproximadamente, y todavía más preferiblemente, igual o superior a un 40% en volumen/volumen, aproximadamente.

55 D11. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D10, que, además, comprende un antagonista de los opioides, como naltrexona levalorfán, naloxona, naltrexona, buprenorfina, nalbufina, nalorfina, nalmeveno diprenorfina, ciclazocina, etazocina, metazocina o naloxona.

D12. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D11, en donde dicha forma de administración oral comprende dicho opioide en una cantidad comprendida en un intervalo que oscila entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 5000 mg,

y más preferiblemente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg, y aún más preferiblemente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 750 mg, y todavía más preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 500 mg, e incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 250 mg, e incluso aún más preferiblemente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg, y en el caso más preferible, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg.

5

D13. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D12, en donde dicha forma de administración oral se selecciona de entre un sistema de difusión, un sistema de disolución, un sistema de difusión/disolución combinado, un sistema con resina de intercambio iónico, un sistema osmótico, una forma de administración con retención gástrica, formulaciones de administración prolongada basadas en microesferas, y una forma de administración con liberación prolongada osmótica.

10

D14. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en donde dicho sistema de difusión se selecciona de entre un dispositivo de depósito y un dispositivo matriz.

D15. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en donde dicho sistema de difusión se selecciona de entre un sistema de disolución encapsulado, como los denominados "pequeños gránulos de acción prolongada", las perlas, y un sistema de disolución matriz.

15

D16. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en donde dicha forma de administración osmótica comprende un compartimento formado, al menos en parte, por una membrana semipermeable.

20

D17. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D16, en donde dicha membrana semipermeable se recubre con una película de alcohol polivinílico.

D18. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D16 o D17, y que comprende una composición farmacéutica en forma de gel, suspensión o solución, un pequeño orificio de salida y una capa expandible.

25

D19. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D18, en donde a dicha capa de fármaco se la dota de un sub-recubrimiento o de un recubrimiento anillado, junto con la membrana semipermeable.

D20. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D16 a D19, en donde dicha forma de administración osmótica con liberación prolongada comprende un recubrimiento entérico o no entérico.

30

D21. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D20, en donde dicho recubrimiento entérico comprende un material seleccionado de entre acetato-propionato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HMPCP) y acetofalato de polivinilo (PVAP).

D22. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de una forma de administración en forma de bomba osmótica elemental y que comprende una membrana semipermeable que rodea y encierra un compartimento interno. El compartimento interno contiene una capa de fármaco, que comprende dicho fármaco en una mezcla con uno o más excipientes adaptados para proporcionar un gradiente de actividad osmótica y para formar una formulación compleja administrable una vez que se ha embebido líquido.

35

D23. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D22, en donde dicho(s) excipiente(s) incluye(n) un transportador de fármaco adecuado, un aglutinante, un lubricante y un "agente osmótico" (una sustancia osmóticamente activa).

40

D24. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D22 o D23, en donde dicha membrana semipermeable comprende un polímero seleccionado de entre los homopolímeros y los copolímeros, como los ésteres de celulosa, los éteres de celulosa y los ésteres-éteres de celulosa.

45

D25. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D22 a D24, y que comprende, además, una sustancia reguladora del flujo, seleccionada, en especial, de entre los alcoholes polihidratados, los polialquilenglicoles, los polialquilendioles, los poliésteres de alquilenglicoles, y similares.

50

D26. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de una forma de administración con liberación prolongada osmótica que comprende una primera capa de fármaco que comprende componentes osmóticamente activos, y una segunda capa de fármaco que comprende más fármaco que la primera capa de fármaco y, opcionalmente, una capa expandible.

ES 2 402 666 T3

- D27. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D26, en donde, además, los componentes osmóticamente activos se seleccionan de entre un "agente osmótico", como la sal, y uno o más osmopolímeros con pesos moleculares relativamente pequeños, que se hinchan a medida que se embebe líquido.
- 5 D28. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D26 o D27, en donde la primera capa de fármaco incluye excipientes tales como aglutinantes, lubricantes, antioxidantes y colorantes.
- 10 D29. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D28, y en donde dicha segunda capa de fármaco comprende el opioide en una mezcla con excipientes seleccionados adaptados para proporcionar un gradiente de actividad osmótica, como, por ejemplo, un transportador de fármaco adecuado.
- D30. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D29, en donde la segunda capa no comprende sustancias osmóticamente activas.
- 15 D31. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D30, que comprende, además, un orificio de salida.
- D32. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D31, en donde, además, la primera y segunda capas de fármaco comprenden un transportador polimérico hidrófilo, y en particular, un transportador que se erosiona en el entorno gástrico.
- 20 D33. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D32, que comprende, además, una membrana semipermeable y que comprende, en particular, ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa.
- 25 D34. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D33, y que comprende, además, una sustancia reguladora del flujo, en particular una sustancia mejoradora del flujo o reductora del flujo seleccionada, en especial, de entre los alcoholes polihidratados, los polialquilenglicoles, los polialquilendioles, los poliésteres de alquilenglicoles, y similares.
- D35. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D26 a D34, en donde la capa expandible comprende una capa hidroactiva que comprende osmopolímeros o agentes osmóticos.
- 30 D36. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de cápsula blanda o de cápsula dura.
- D37. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D36, en forma de cápsula blanda de una sola pieza y de construcción cerrada, que encapsula a la formulación farmacéutica allí comprendida.
- 35 D38. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D36 o D37, en donde dicha cápsula blanda está rodeada por una capa hidroactivada no simétrica en calidad de capa expandible y presenta un orificio de salida.
- D39. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D36 a D38, en donde dicha cápsula blanda comprende, además, una capa barrera.
- 40 D40. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D36 a D39, en donde la capa expandible está formada por secciones discretas que no engloban a la totalidad de la cápsula recubierta por la capa barrera.
- D41. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D36, en forma de cápsula dura de una dos piezas compuesta de dos partes (un tapón y un cuerpo).
- 45 D42. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D41, en donde dicha cápsula se encapsula mediante una lámina semipermeable.
- D43. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D41 o D42, en donde dicha cápsula dura se fabrica teniendo cada una de sus partes anillos de cierre coincidentes cerca de su extremo abierto, de modo que dichos anillos permiten unir y cerrar el tapón y el cuerpo superpuestos después del llenado con la formulación.
- 50 D44. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D36 a D43, en donde dicha cápsula blanda comprende, además, una membrana semipermeable.

ES 2 402 666 T3

- D45. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D44, en donde dicha membrana semipermeable comprende una sustancia reguladora del flujo.
- 5 D46. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con las Características D43 a D45, en donde dicha membrana semipermeable rodea y forma un compartimento que contiene una capa o varias capas, y una de ellas es una capa expandible que, preferiblemente, contiene un agente osmótico.
- D47. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D36 a D46, que comprende, además, una capa barrera formulada, preferiblemente, con plastificantes.
- 10 D48. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de una matriz de forma cilíndrica que comprende el opioide y con los extremos de la matriz que son redondeados y de forma convexa y bandas que rodean concéntricamente a la matriz cilíndrica y están formadas por un material relativamente insoluble en un entorno acuoso.
- 15 D49. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de una forma de administración con retención gástrica que comprende un comprimido o una cápsula que comprende múltiples partículas de una dispersión de un fármaco de solubilidad limitada, en un polímero hidrófilo dotado de enlaces cruzados y que se puede hinchar en agua, que mantiene su integridad física a lo largo de la vida útil de la administración, pero que después se disuelve rápidamente.
- 20 D50. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de una forma de administración matriz que contiene un componente gelificante, un excipiente hidrófobo, un fármaco y un diluyente.
- D51. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D13, en forma de perlas osmóticas que comprenden gránulos neutros ("bolitas nonpareil") u otros sustratos que tengan suficiente actividad osmótica, recubierta con una película semipermeable que tiene una distribución amplia de grosores de recubrimiento o con una película no semipermeable al agua.
- 25 D52. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D51, en donde dichas perlas osmóticas están presentes en una cápsula.
- D53. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D52, para uso en el ámbito de la medicina.
- 30 D54. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración con liberación prolongada; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra con alcohol acuoso en un paciente; en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y la liberación de dicho opioide de dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada;
- 35 en donde la proporción entre una concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima media de opioide a partir de una dosis única que se obtiene cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 1,8:1 aproximadamente.
- 40 D55. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D54, en donde, además, dicha proporción es igual o inferior a 1,6:1 aproximadamente, y preferiblemente igual o inferior a 1,4:1 aproximadamente.
- 45 D56. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración con liberación prolongada; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra con alcohol acuoso en un paciente; en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y la liberación de dicho opioide de dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada;
- 50 en donde, además, la proporción entre una concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y la concentración plasmática máxima de opioide a partir de una dosis única que se obtiene en un paciente individual cuando dicha forma de
- 55

administración oral de opioide con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, es igual o inferior a 5:1 aproximadamente.

5 D57. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D56, en donde, además, dicha proporción es igual o inferior a 4:1 aproximadamente, y preferiblemente igual o inferior a 3:1 aproximadamente.

10 D58. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración con liberación prolongada; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra con alcohol acuoso en un paciente; en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y

15 la liberación de opioide de dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada; y en donde, además, dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada libera una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 80% del peso de la dosis de opioide de dicha forma de administración de opioide con liberación prolongada, conforme a lo medido (a) mediante un método de ensayo *in vitro* que comprende medios de ensayo y (b) durante un período de unas 2 horas posteriores al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde dichos medios de ensayo comprenden alcohol acuoso a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente.

20 D59. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con la Característica D58, en donde dicha liberación es igual o inferior a aproximadamente un 50% del peso de la dosis de opioide, y preferiblemente, y igual o inferior a aproximadamente un 25% del peso de la dosis de opioide.

25 D60. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada que comprende un opioide y una estructura de administración para liberación prolongada que proporciona administración con liberación prolongada; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor cuando dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada se coadministra con alcohol acuoso en un paciente; en donde el alcohol acuoso comprende alcohol a concentraciones iguales o superiores a un 20% en volumen/volumen, aproximadamente; y

30 la liberación de opioide de dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada; y en donde, además, la proporción entre el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando dicha forma de administración con liberación prolongada se coadministra al paciente con el alcohol acuoso, y el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima con dosis única que se alcanza cuando dicha forma de administración con liberación prolongada se administra a un paciente sin coadministración de alcohol acuoso, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0.

35 D61. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D54 a D60, que proporciona administración una vez al día (1/d) o dos veces al día (2/d).

D62. El uso de una forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D54 a D61, en donde estructura de administración para liberación prolongada comprende una estructura de administración para liberación prolongada oral osmótica.

40 D63. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D62, en donde dicho alcohol comprende etanol.

45 D64. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D63, en donde dicho alcohol acuoso es igual o superior a un 25% en volumen/volumen, aproximadamente, y más preferiblemente, igual o superior a un 30% en volumen/volumen, aproximadamente, y aún más preferiblemente, igual o superior a un 35% en volumen/volumen, aproximadamente, y todavía más preferiblemente, igual o superior a un 40% en volumen/volumen, aproximadamente.

50 D65. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D63, en donde dicha forma de administración oral comprende un opioide en una cantidad comprendida en un intervalo que oscila entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 5000 mg, y más preferiblemente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg, y aún más preferiblemente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 750 mg, y todavía más preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 500 mg, e incluso más preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 250 mg, e incluso aún más preferiblemente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg, y en el caso más preferible, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg.

55 D66. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D65, en donde, además, dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada comprende también un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.

5 D67. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D66, en donde, además, dicho opioide se selecciona del grupo que comprende morfina, codeína, tebaína, diamorfina, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, metadona, levometadil acetato clorhidrato, petidina, cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina, fenazocina y sales farmacéuticamente aceptables de estas sustancias.

10 D68. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D67, en donde, además, dicha forma de administración oral de opioide con liberación prolongada comprende un antagonista de los opioides, como naltrexona levalorfán, naloxona, naltrexona, buprenorfina, nalbufina, nalorfina, nalmefeno diprenorfina, ciclazocina, etazocina, metazocina o naloxona.

10 D69. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D68, en donde dicha coadministración se realiza simultánea o independientemente con respecto a dicho alcohol acuoso.

15 D70. El uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D69, en donde dicha forma de administración oral se selecciona de entre un sistema de difusión, un sistema de disolución, un sistema de difusión/disolución combinado, un sistema con resina de intercambio iónico, un sistema osmótico, una forma de administración con retención gástrica, formulaciones de administración prolongada basadas en microesferas, y una forma de administración con liberación prolongada osmótica.

20 D71. La forma de administración oral con liberación prolongada conforme con cualquiera de las Características D1 a D53 o el uso conforme con cualquiera de las Características D54 a D70, en donde dicho opioide se selecciona del grupo que comprende clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de oxicodona, sulfato de morfina, clorhidrato de oximorfona y bitartrato de hidrocodona.

Tabla 1

Resumen de los atributos de liberación *in vitro* de los comprimidos de hidromorfona 16 mg (del ejemplo 1) en soluciones de etanol

Hidromorfona	Composición de la solución de etanol/agua (% v/v)			
	0% (control)	4%	20%	40%
T90 (h)	18	18	15	12
% agregado liberado a las 2 horas (% de la reivindicación del etiquetado)	< 1	< 1	< 1	4
Velocidad de liberación media (% de la reivindicación del etiquetado/h)	6	6	7	10
Velocidad de liberación media relativa a un 0% de etanol (%)	Referencia	100	116	160

25

Tabla 2

Resumen de los atributos de liberación *in vitro* de las cápsulas de Palladone XL 32 mg en soluciones basadas en etanol

Palladone XL	Composiciones de las soluciones de etanol/agua (v/v)	
	0% (control)	27%
T90 (h)	> 24	1
% agregado liberado a las 2 horas (% de la reivindicación del etiquetado)	21	100

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos medios (SD) de la hidromorfona - Grupo 1 En ayunas

	0% de alcohol	Alcohol al 4%	Alcohol al 20%	Alcohol al 40%
C _{max} (ng/ml)	1,37 (0,32)	1,56 (0,39)	1,90 (0,66)	1,89 (0,85)
T _{max} (h) [mediana (intervalo)]	16 (6-27)	12 (6-27)	12 (4-16)	12 (6-24)
T _{1/2} (h)	12,4 (5,1)	12,6 (6,5)	12,4 (7,2)	11,1 (3,0)
ABC _{inf}	40,6 (11,0)	39,9 (14,1)	43,7 (12,1)	42,2 (13,2)
Proporción-media aritmética (SD:intervalo)				
C _{max}	Ref	1,19 (0,23:0,8-1,7)	1,35 (0,42:0,7-2,4)	1,37 (0,53:0,7-2,5)
Proporción -% media geométrica (IC del 90%)				
C _{max}	Ref	116,70 (104,48-130,36)	131,16 (117,01-147,02)	128,31 (114,18-144,17)
ABC _{inf}	Ref	96,83 (87,48-107,19)	103,21 (92,93-114,62)	101,65 (91,32-113,13)

5

Tabla 4

Parámetros farmacocinéticos medios (SD) de la hidromorfona - Grupo 2 Alimentado

	0% de alcohol	Alcohol al 4%	Alcohol al 20%	Alcohol al 40%
C _{max} (ng/ml)	1,42 (0,50)	1,64 (0,60)	1,52 (0,32)	1,56 (0,56)
T _{max} (h) [mediana (intervalo)]	16 (6-27)	12 (8-24)	12 (6-24)	16 (6-27)
T _{1/2} (h)	11,6 (5,1)	11,6(4,9)	10,4(3,9)	10,8(4,8)
ABC _{inf}	37,1 (8,6)	36,7 (10,5)	36,6 (9,7)	34,8 (11,9)
Proporción-media aritmética (SD:intervalo)				
C _{max}	Ref	1,20 (0,34:0,7-1,8)	1,20 (0,33:0,8-1,9)	1,14 (0,36:0,6-2,0)
Proporción -% media geométrica (IC del 90%)				
C _{max}	Ref	113,72 (99,97-129,36)	114,36 (100,14-130,61)	110,34 (97,08-125,41)
ABC _{inf}	Ref	94,72 (86,44-103,79)	106,21 (96,63-116,73)	94,09 (85,91-103,04)

Tabla 5

Formulación de comprimidos de clorhidrato de oxicodona 30 mg con alcohol estearílico

Dosis = 30 mg/comprimido; Comprimido = 375 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de oxicodona	8,02
Lactosa	56,72
Eudragit RS PO	11,97
Alcohol estearílico	20,29
Talco	1,99
Estearato de magnesio	1,00

5

Tabla 6

Formulación de comprimidos de clorhidrato de oxicodona 30 mg, sin alcohol estearílico

Dosis = 30 mg/comprimido; Comprimido = 300 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de oxicodona	10,09
Lactosa	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Talco	2,49
Estearato de magnesio	1,30

Tabla 7

10

Formulación de comprimidos de clorhidrato de hidromorfona 30 mg con alcohol estearílico

Dosis = 30 mg/comprimido; Comprimido = 375 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de hidromorfona	8,02
Lactosa	56,72
Eudragit RS PO	11,97
Alcohol estearílico	20,29
Talco	1,99
Estearato de magnesio	1,00

Tabla 8

Formulación de comprimidos de clorhidrato de hidromorfona 30 mg, sin alcohol estearílico

Dosis = 30 mg/comprimido; Comprimido = 300 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de hidromorfona	10,09
Lactosa	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Talco	2,49
Estearato de magnesio	1,30

5

Tabla 9

Formulación de comprimidos de clorhidrato de oxycodona 25 mg, sin Eudragit RS

Dosis = 25 mg/comprimido; Comprimido = 310 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de oxycodona	8,05
Lactosa	69,04
Alcohol estearílico	19,92
Talco	1,99
Estearato de magnesio	1,00

10

Tabla 10

Formulación de comprimidos de clorhidrato de hidromorfona 25 mg, sin Eudragit RS

Dosis = 25 mg/comprimido; Comprimido = 310 mg

Sustancias	% peso
Clorhidrato de hidromorfona	7,99
Lactosa	69,03
Alcohol estearílico	19,98
Talco	2,00
Estearato de magnesio	1,00

Tabla 11

Formulación de comprimidos de clorhidrato de oxycodona 30 mg

% peso

Sustancias	Alcohol estearílico	Aceite de ricino hidrogenado con polioxil	Cera de carnauba
Clorhidrato de oxycodona	8,02	8,06	8,08
Lactosa	56,72	57,00	57,13
Eudragit RS PO	11,97	12,03	12,06
Alcohol estearílico	20,29	19,92	19,76
Talco	1,99	1,98	1,98
Estearato de magnesio	1,00	0,99	0,99

REIVINDICACIONES

1. Una forma de administración de opioide con liberación prolongada para usar para reducir los efectos adversos asociados a la liberación rápida de la dosis inducida por el alcohol en pacientes que toman por vía oral una forma de administración, y en donde:
 - 5 la forma de administración, cuando se somete a ensayo mediante un método de ensayo *in vitro* en el que se emplea un medio de ensayo que comprende alcohol acuoso a una concentración del 20% en volumen/volumen, libera una cantidad que es inferior o igual al 50% del peso de la dosis del opioide, en un período de 2 horas posterior al inicio del método de ensayo *in vitro*; y en donde:
 - (a) la forma de administración comprende una membrana semipermeable;
 - 10 y/o
 - (b) la forma de administración comprende al menos un componente hidrófobo que es relativamente insoluble en agua y que se hincha mínimamente en alcohol acuoso, en donde: (i) cuando el componente hidrófobo comprende un polímero hidrófobo, dicho polímero muestra un grado de hinchazón y/o solubilidad en alcohol acuoso igual o inferior al que muestra en agua, y (ii) cuando el componente hidrófobo es no polimérico, dicho componente muestra un grado de hinchazón y/o solubilidad en alcohol acuoso inferior al que muestra en agua.
2. Una forma de administración conforme con la Reivindicación 1, en donde el opioide es hidromorfona.
3. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que cumple con el ensayo *in vitro* cuando la concentración de alcohol en el medio de ensayo es del 40% en volumen/volumen.
 4. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y que comprende un componente de liberación inmediata para la liberación inmediata del opioide.
 5. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un antagonista de los opioides.
6. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de administración que se toma una vez al día.
7. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de administración que se toma dos veces al día.
8. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de administración osmótica con liberación prolongada.
9. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se usa en a una población de pacientes que incluye individuos de quienes se puede esperar que coingieran la forma de administración con una bebida alcohólica, al menos ocasionalmente.
10. Una forma de administración, conforme con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se proporciona a los pacientes sin advertencias especiales en el etiquetado (dirigidas a los médicos y/o a los pacientes) referentes a los posibles efectos mortales que se derivan de tomar la forma de administración con alcohol

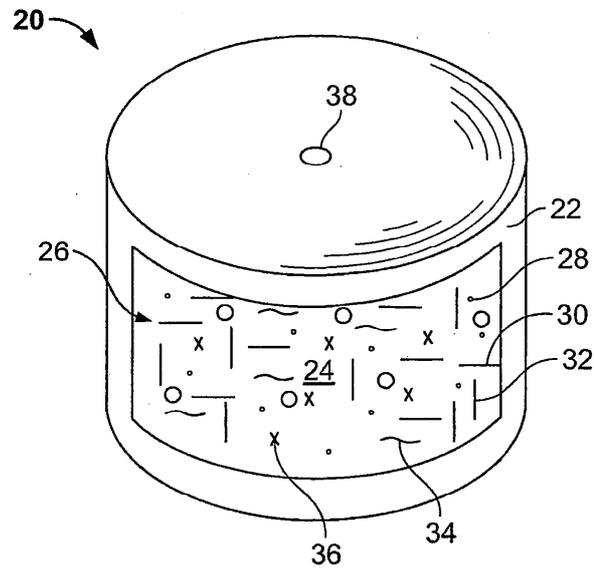


Fig. 1

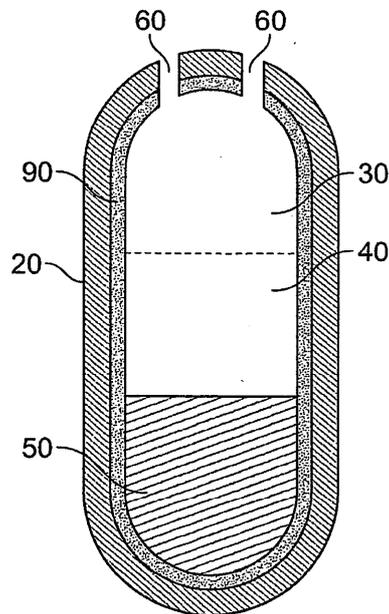


Fig. 2

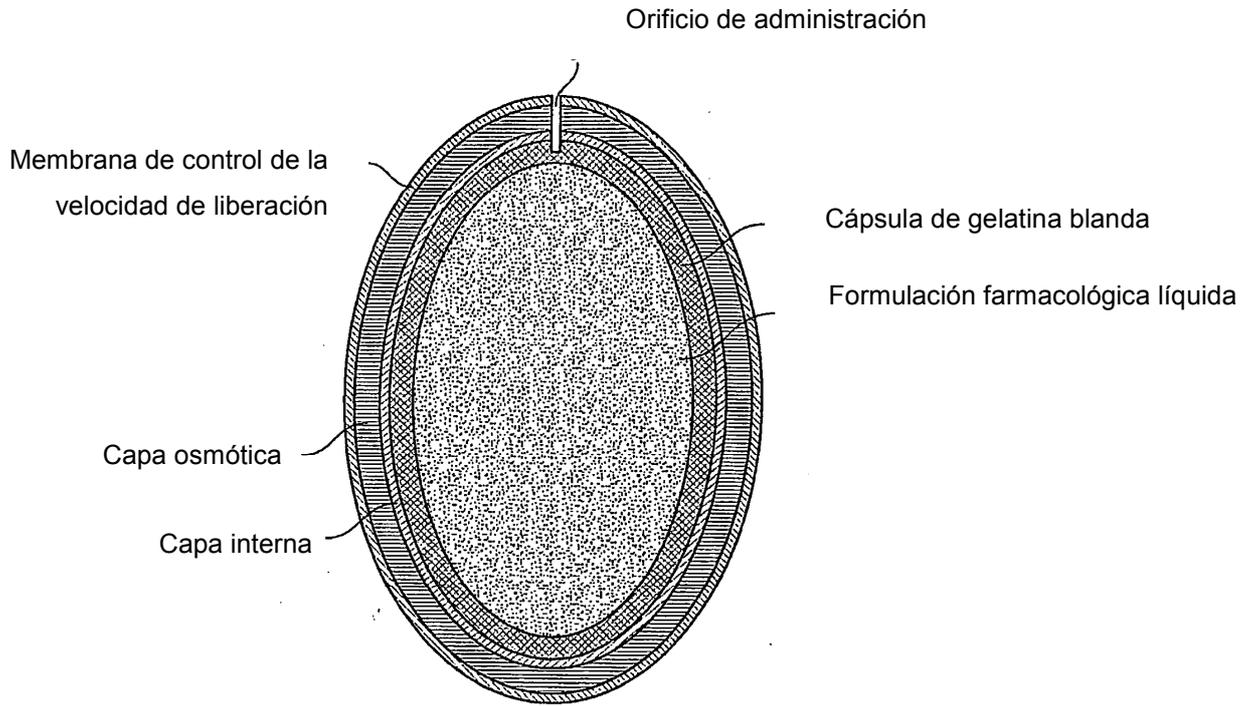


Fig. 3

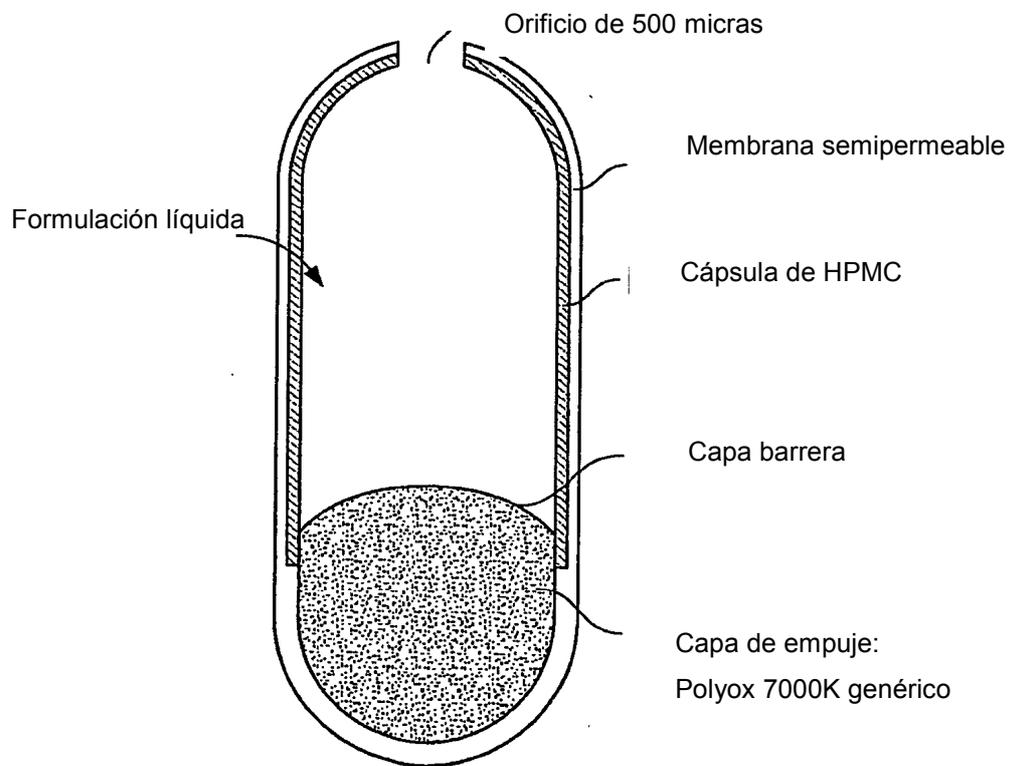


Fig. 4

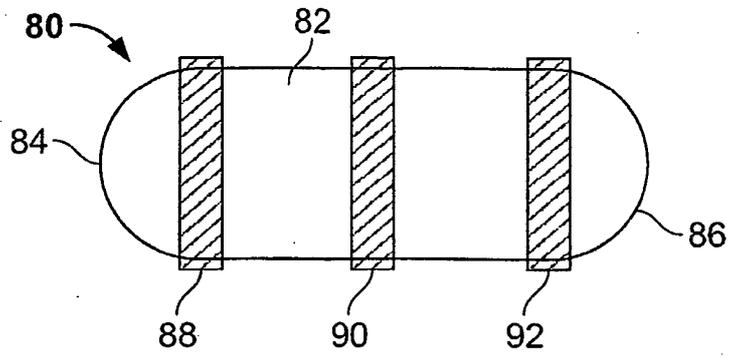


Fig. 5a

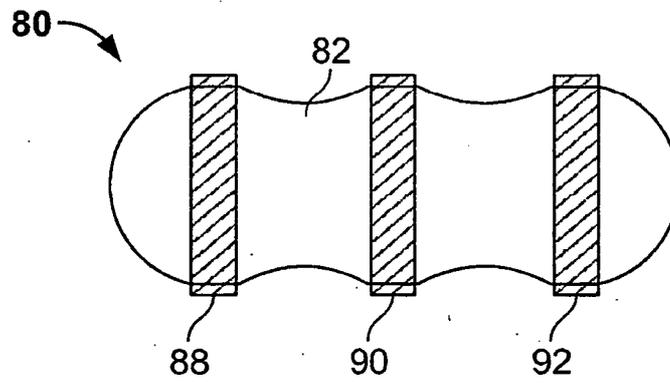


Fig. 5b

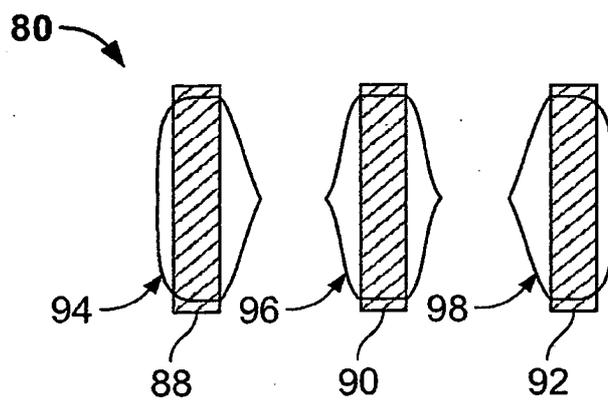


Fig. 5c

Características agregadas de liberación *in vitro* de los comprimidos de clorhidrato de hidromorfona 16 mg (del ejemplo 1) en soluciones de etanol

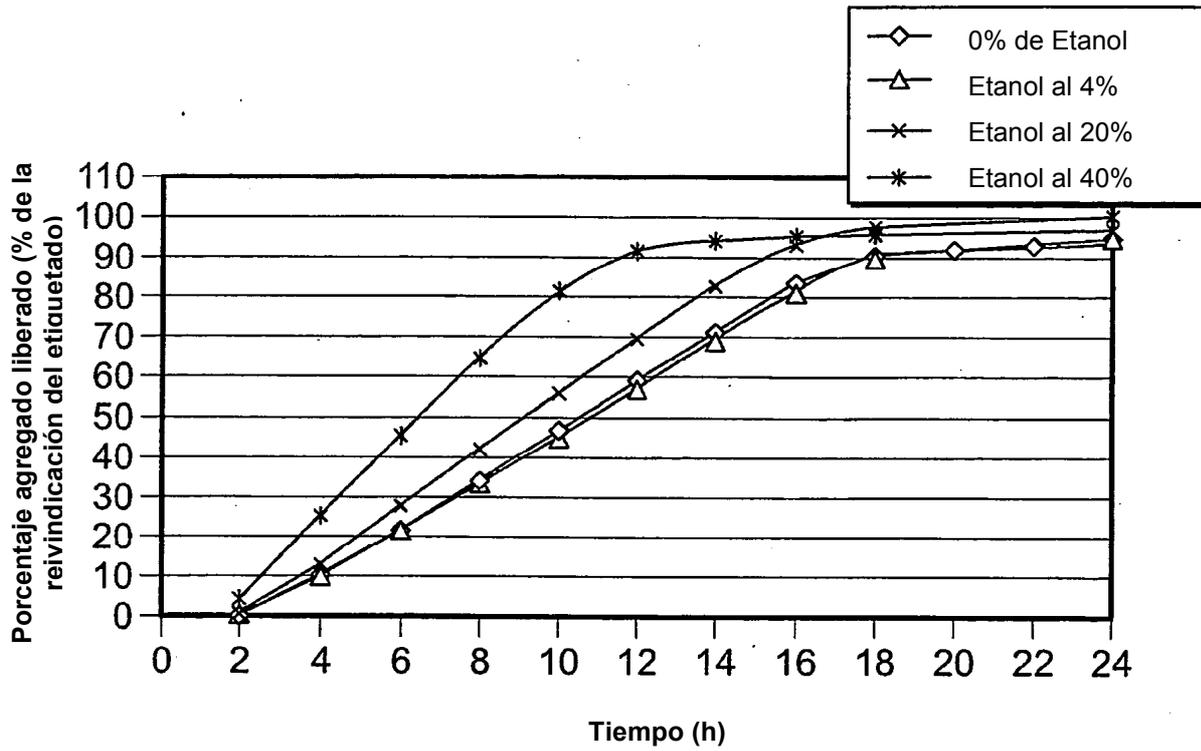


Fig. 6

Comparación de las características de disolución del clorhidrato de hidromorfona 16 mg (del ejemplo 1), y de Palladone XL 32 mg en presencia de agua y alcohol

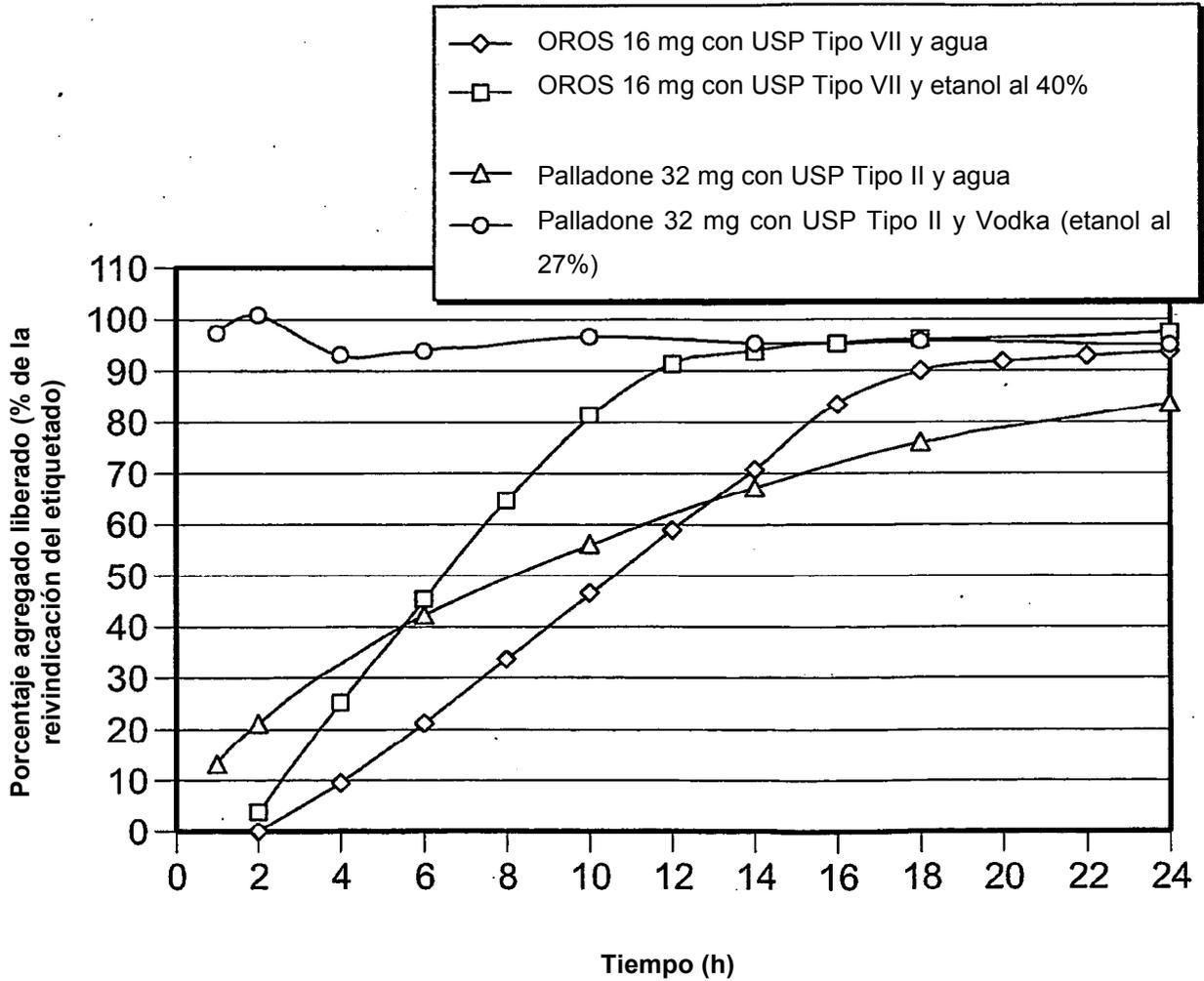


Fig. 7

Concentración plasmática media (SD) de hidromorfona
Características - Grupo 1 En ayunas

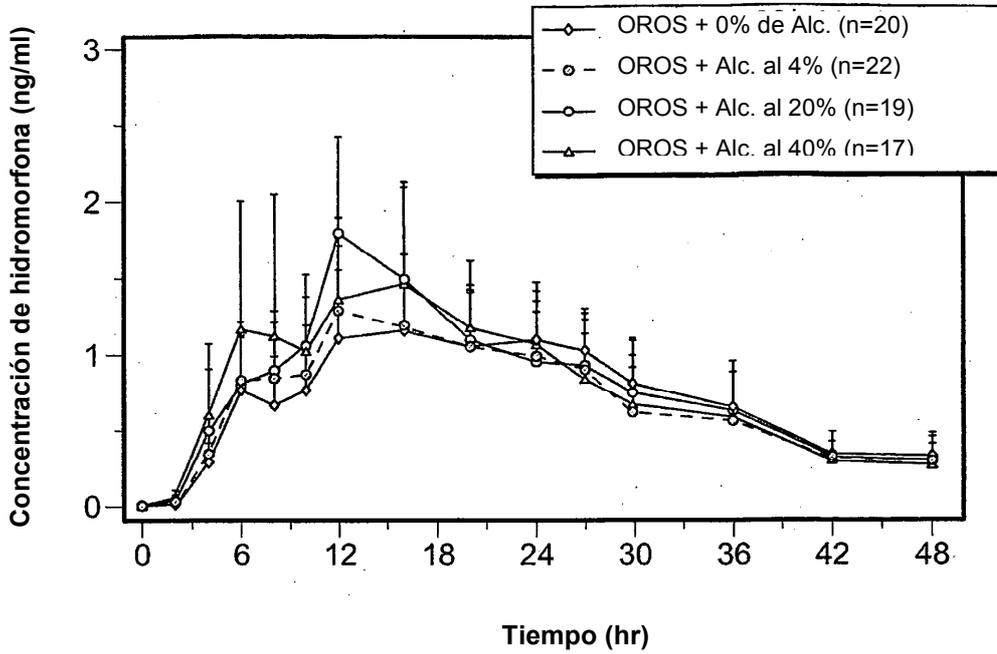


Fig. 8

Concentración plasmática media (SD) de hidromorfona
Características - Grupo 1 Con alimento

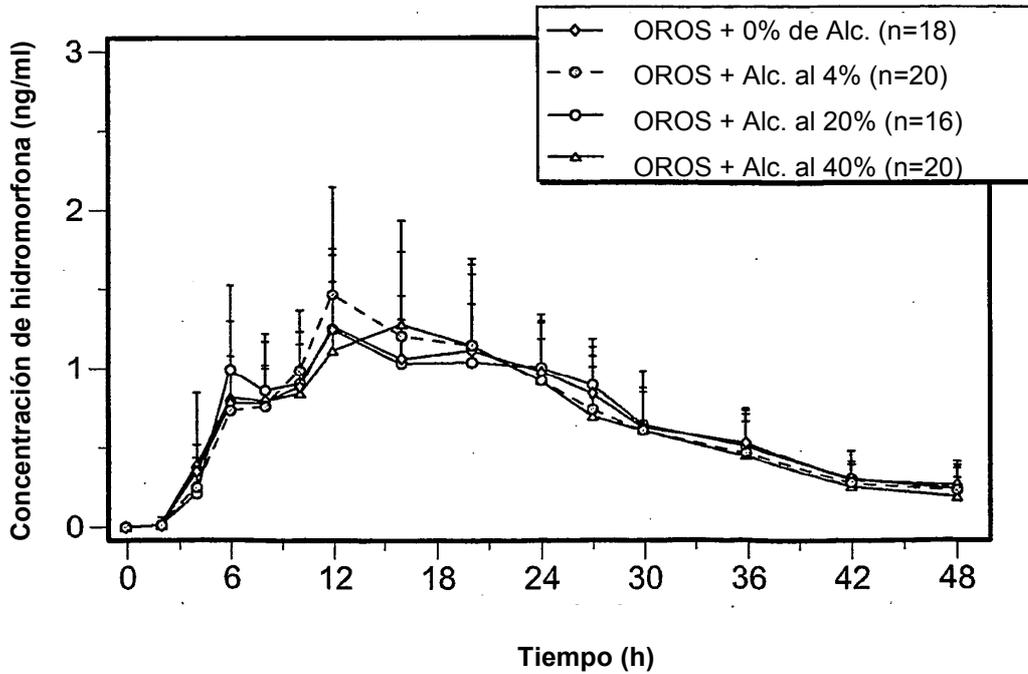


Fig. 9

Proporciones de C_{max} individuales: Grupo 1: Estudio con alcohol frente a estudio con administraciones duplicadas

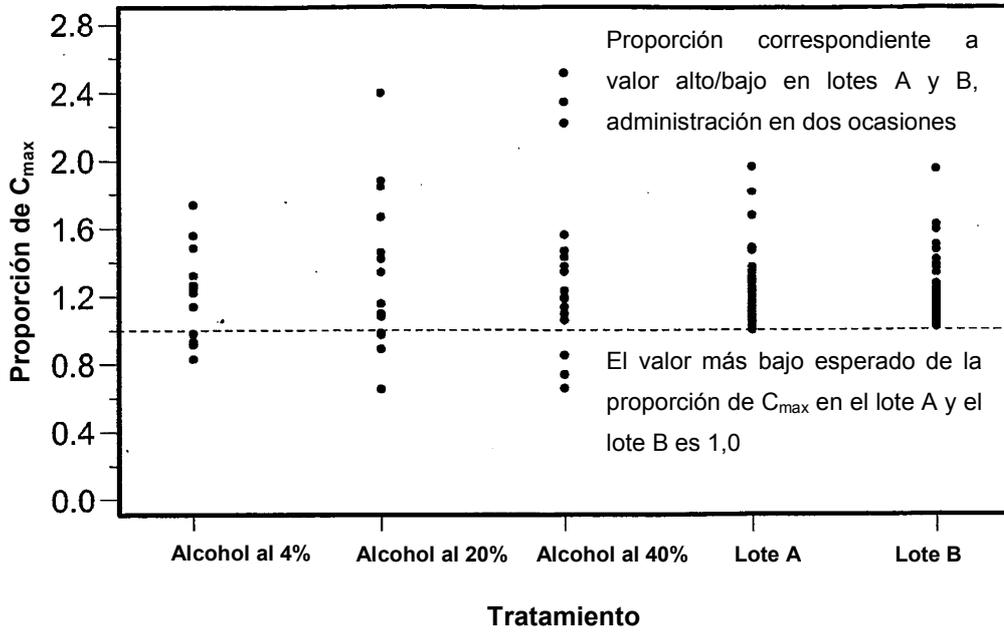


Fig. 10

Proporciones de C_{max} individuales: Grupo 2: Estudio con alcohol frente a estudio con administraciones duplicadas

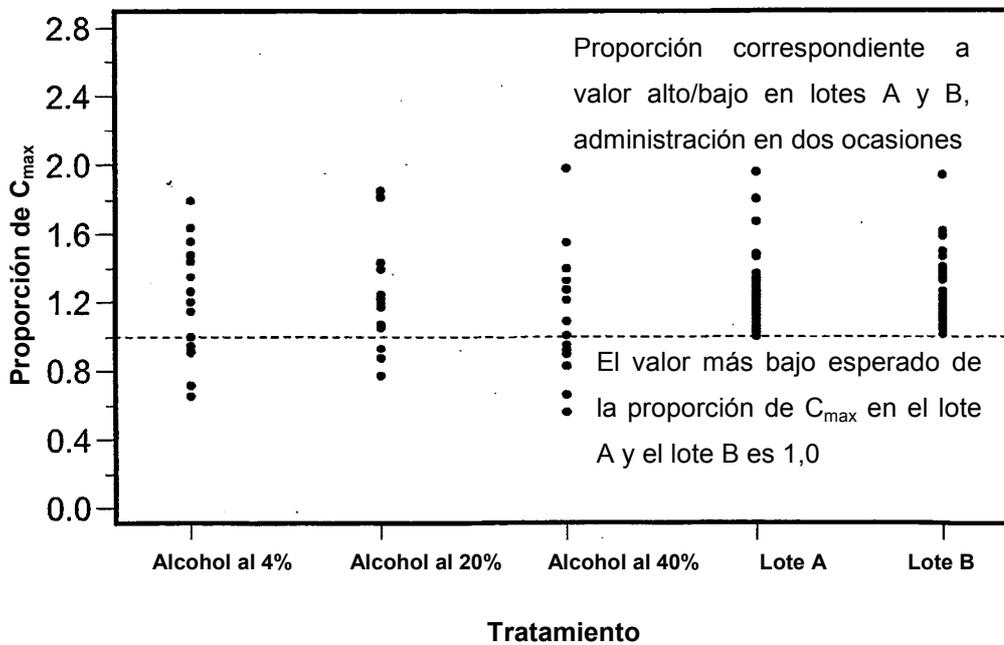


Fig. 11

Liberación de clorhidrato de oxycodona a partir de formulaciones con y sin alcohol estearílico

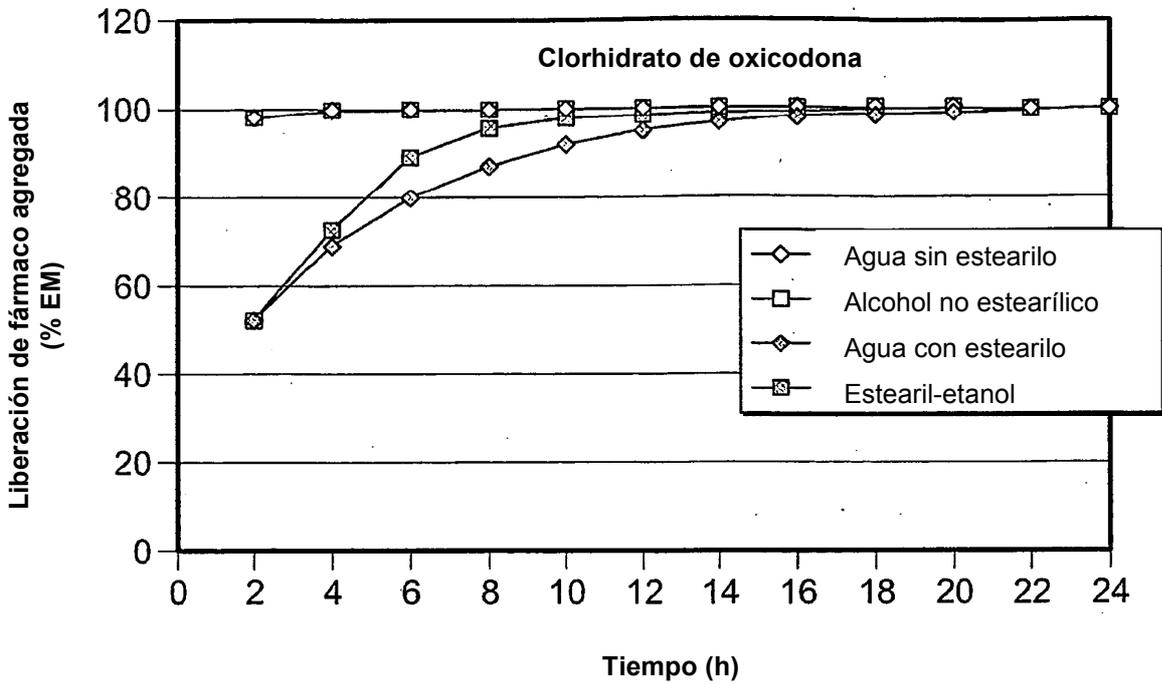


Fig. 12

Liberación de clorhidrato de hidromorfona a partir de formulaciones con y sin alcohol estearílico

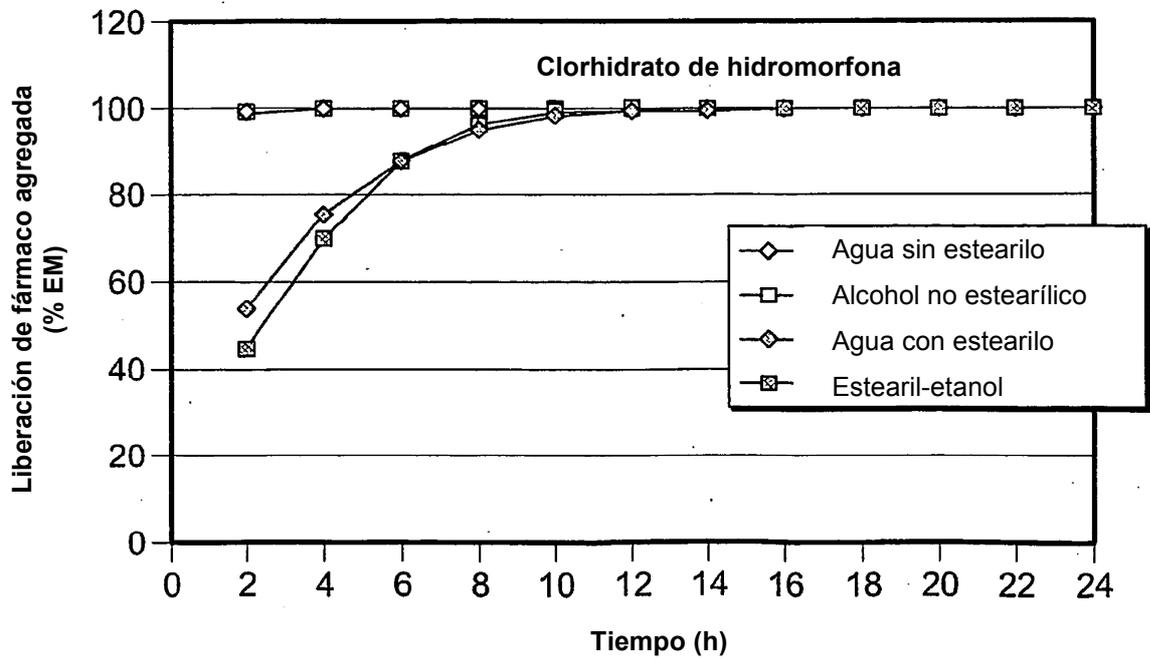


Fig.13

Efecto de Eudragit® RS PO sobre la liberación del fármaco clorhidrato de oxycodona

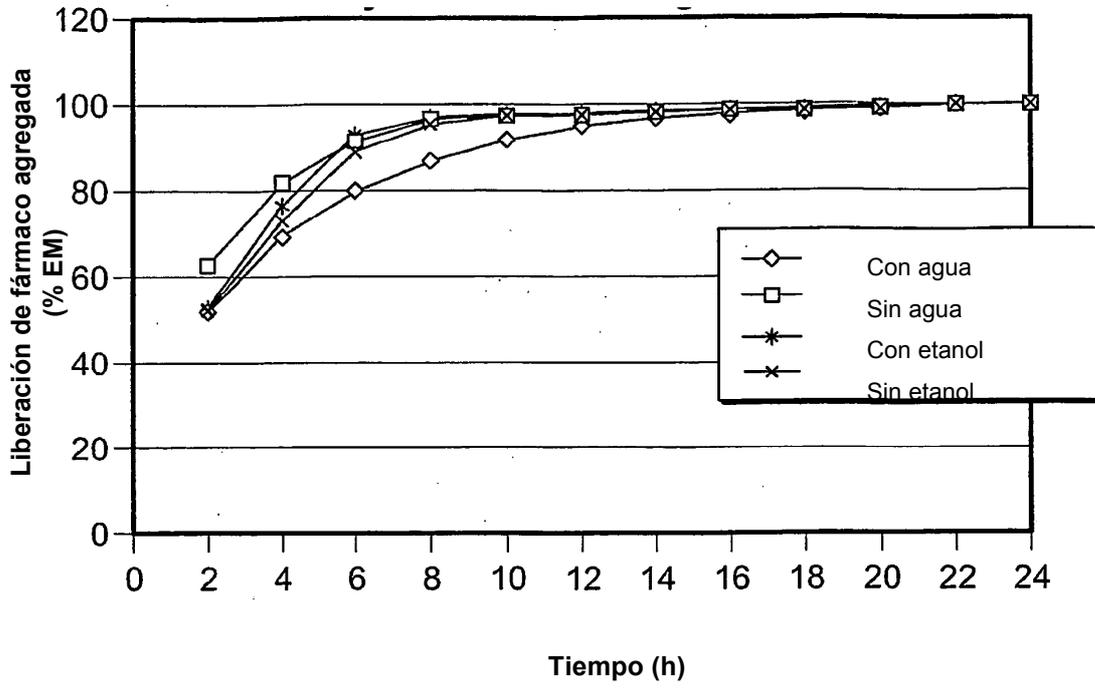


Fig. 14

Efecto de Eudragit® RS PO sobre la liberación del fármaco clorhidrato de hidromorfona

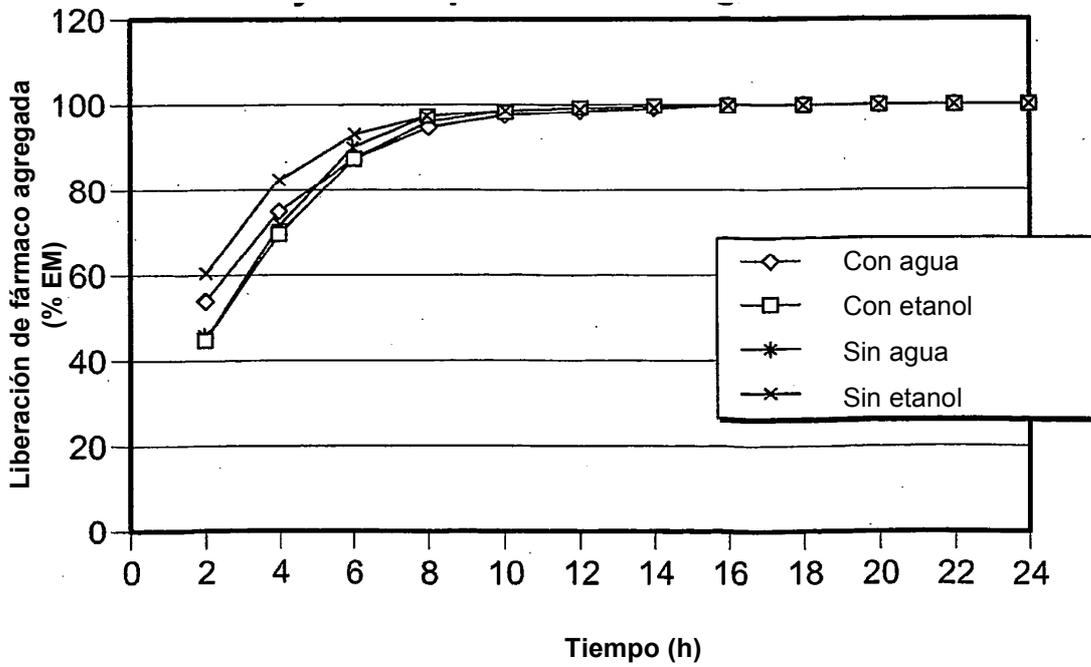


Fig. 15

Efectos relativos del alcohol estearílico, de la cera de carnauba y del aceite de ricino con Polioxil 60 hidrogenado sobre la funcionalidad de la liberación de clorhidrato de oxycodona

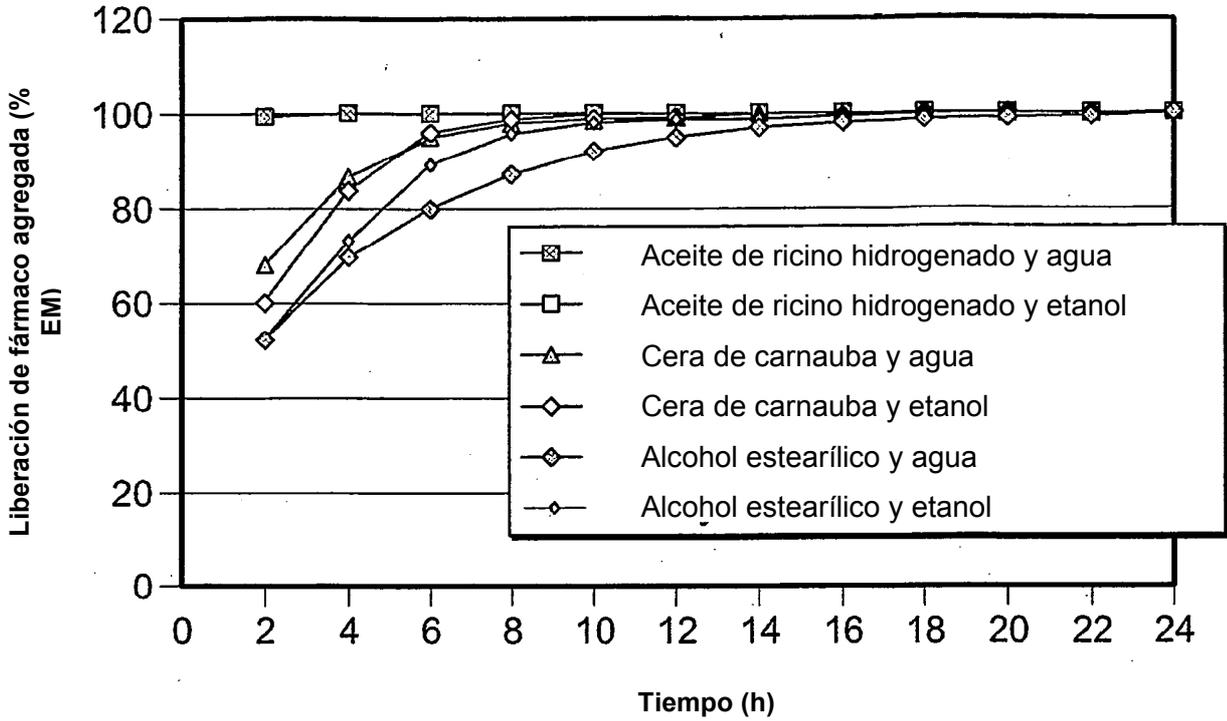


Fig. 16

Características de disolución *in vitro* de los comprimidos de OxyContin®
 Características de disolución *in vitro* en agua y en etanol al 40%: OxyContin 40 mg

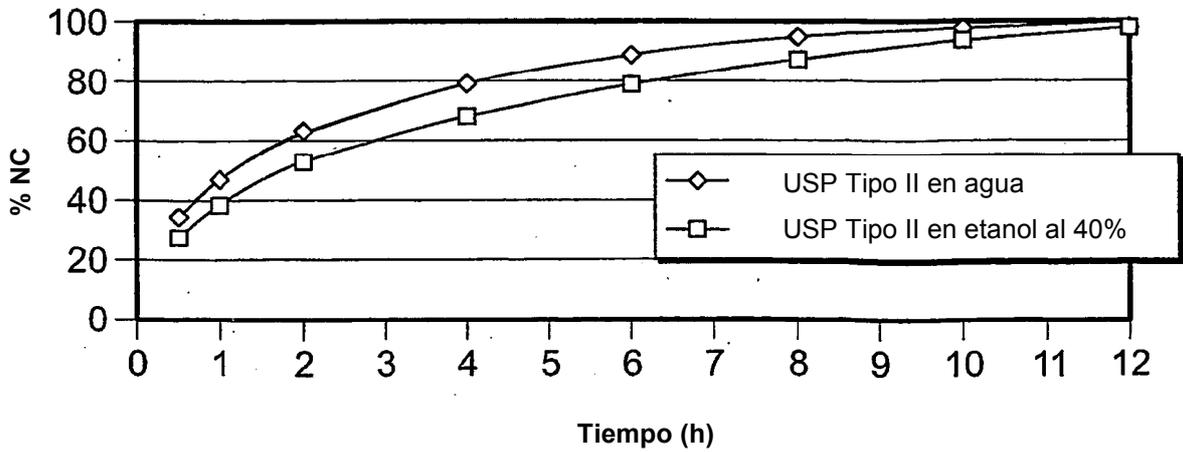


Fig. 17