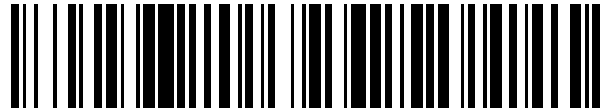


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 454**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2004 E 10181692 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2301526**

54 Título: **Sistema de liberación controlada de morfina**

30 Prioridad:

26.03.2003 DK 200300463

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

18.05.2016

73 Titular/es:

**EGALET LTD. (100.0%)
Egmont House 8 Clifford Street
London W1S 2LQ, GB**

72 Inventor/es:

**FISCHER, GINA;
BAR-SHALOM, DANIEL;
SLOT, LILLIAN y
ANDERSEN, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 570 454 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de liberación controlada de morfina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica novedosa para la liberación controlada de un opioide como por ejemplo morfina en un medio acuoso. La composición farmacéutica es una composición de matriz recubierta en la que la composición de matriz comprende a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un opioide como por ejemplo morfina y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El recubrimiento permanece intacto durante la fase de liberación y después de eso puede desmenuzarse y/o erosionarse. Además, el recubrimiento recubre la composición de matriz de tal manera que sólo un área de superficie específica de la composición de matriz se somete a erosión en un medio acuoso, es decir el área de superficie a partir de la cual se libera el principio activo se mantiene sustancialmente constante durante el periodo de tiempo.

La patente US número 5.952.005 da a conocer una preparación farmacéutica oral que contiene varias partículas recubiertas que comprenden una sal de morfina recubierta con una membrana de barrera para la liberación controlada de morfina a lo largo de la parte principal del intervalo de dosis cuando se administra una vez al día. La preparación reduce las fluctuaciones de la concentración plasmática.

El polímero mencionado en a) anteriormente puede ser de manera adecuada un polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua.

El diseño de la composición farmacéutica se basa en el hallazgo de que es posible controlar la liberación a partir de una composición de ese tipo garantizando que la liberación tiene lugar de manera predominante mediante erosión. Con el fin de garantizar la liberación basada en erosión debe obtenerse un equilibrio entre la velocidad de difusión del agua al interior de la composición de matriz y la velocidad de disolución de la composición de matriz.

Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene opioide para su uso oral, que proporciona liberación de orden cero basada en el control del equilibrio entre la velocidad de erosión de la matriz y la velocidad de difusión en la matriz.

La invención también proporciona diversas combinaciones de composiciones de opioides de liberación inmediata y composiciones de opioides de liberación controlada.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una composición de liberación controlada que comprende un opioide como principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo. Los opioides se usan en general en el tratamiento analgésico y hay la necesidad de desarrollar composiciones para su uso oral, que tengan una frecuencia de administración menor. Por tanto se preferirían administraciones una o dos veces al día. Una composición de liberación controlada según la invención apunta a una liberación de orden cero del opioide en un patrón predeterminado para reducir y/o retrasar la concentración plasmática máxima sin afectar el grado de biodisponibilidad del fármaco. La frecuencia de efectos secundarios no deseados puede reducirse y debido al retraso en el tiempo que puede llevar obtener la concentración plasmática máxima y la extensión del tiempo en la concentración plasmática terapéuticamente activa, la frecuencia de la administración puede reducirse a una dosificación tomada sólo dos veces o una vez al día. Esto también sirve para mejorar el cumplimiento del paciente. Una ventaja adicional de la composición de liberación controlada es que se evitan concentraciones locales elevadas del opioide en el tubo digestivo debido al mecanismo de liberación basado en erosión.

Los pacientes que padecen dolores crónicos muy a menudo requieren una dosificación diaria elevada de un analgésico. Si se debe administrar una dosificación elevada de ese tipo de un opioide sólo una o dos veces al día, la liberación de la composición debe ser segura. La composición también debe almacenarse de manera estable con respecto a su estabilidad química y física.

La morfina es probablemente uno de los analgésicos más comúnmente usados en el control de dolor intenso. Debido a la semivida corta de la morfina de aproximadamente 2 horas, el analgésico debe administrarse frecuentemente, por ejemplo cada 3-4 horas para mantener a un paciente sin dolor. Este régimen puede requerir una dosis a las 2 de la mañana para evitar la reaparición por la mañana temprano del dolor.

Para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas con dosificación menos frecuente, están en desarrollo continuo analgésicos de liberación controlada eficaces. Un analgésico de liberación controlada ideal debe presentar las siguientes propiedades: evitar el dolor "irruptivo", eliminar fluctuaciones importantes de la concentración plasmática, producir una prolongación de los niveles de fármaco eficaces, producir una analgesia eficaz sin efectos secundarios no deseados tales como sedación.

En otras palabras, además de una administración menos frecuente, el desafío real en la administración de liberación controlada puede expresarse mediante el objetivo de disminuir la incidencia de efectos adversos y al mismo tiempo aumentar el efecto del tratamiento. Esto sólo puede obtenerse mediante una interacción entre las propiedades farmacológicas específicas del principio activo y la composición.

Muchos productos de liberación controlada en el mercado carecen de una liberación controlada verdadera. De hecho, Dolcontin[®], que cubre la mayor parte del mercado para morfina sostenida, da como resultado un perfil plasmático bastante similar con una formulación de dosificación de liberación inmediata sólo con una ligera disminución en el arranque inicial. Durante la administración repetida, la concentración plasmática con este producto presentará necesariamente los máximos y mínimos no deseados tal como también se muestra en la figura 18 comparando MS Contin dos veces al día comercial con la formulación de múltiples gránulos Kadian disponible comercialmente, demostrando ambas una fluctuación durante el día en la que la concentración mínima es menos de la mitad de la concentración máxima para cada una de las dos formulaciones. Tal grado de fluctuación en la concentración durante el intervalo de dosificación puede evitarse con la composición de opioide según la presente invención.

La liberación controlada no es sólo el efecto de prolongar la liberación del principio activo de la composición aumentando la dosificación y disminuyendo el arranque inicial. El efecto optimizado sólo se obtiene cuando se obtiene el equilibrio correcto entre la concentración máxima, la duración del tiempo en el que la concentración plasmática está por encima del nivel terapéutico mínimo y la dosificación administrada.

Concentraciones elevadas o una elevación rápida en la concentración de morfina es un importante factor que da como resultado efectos secundarios incluyendo el riesgo de volverse adicto a la morfina. El temor a la adicción es a menudo un obstáculo importante para la iniciación del tratamiento del dolor por lo demás eficaz con morfina tanto desde el punto de vista del personal clínico así como desde el punto de vista de los propios pacientes.

Concentraciones elevadas durante periodos más largos inducen resistencia en el nivel del receptor y también deben evitarse. Por "elevadas" en el presente documento quiere decirse cualquier concentración plasmática por encima del nivel de alivio del dolor. Otros efectos secundarios importantes de la morfina son el efecto de depresión respiratoria y sedación; ambos están altamente correlacionados con la concentración plasmática. Además, el control motor y la memoria, aspectos importantes en relación con el tratamiento a largo plazo, ya pueden estar presentes dentro del nivel terapéutico y, por consiguiente, debe evitarse cualquier concentración elevada innecesaria de morfina.

Según la presente invención es posible obtener una composición que es eficaz en el tratamiento del dolor y al mismo tiempo tiene una o más de las siguientes ventajas: una concentración sérica máxima baja relativa del opioide y un efecto de alivio del dolor, concentraciones séricas promedio disminuidas relativas pero aún un efecto de alivio del dolor, concentraciones mínimas de opioide pero aún un efecto de alivio del dolor. Cada uno de estos factores puede estar asociado con un riesgo menor de efectos secundarios. Esta conclusión está apoyada por efectos secundarios notificados menos frecuentemente por los pacientes que reciben una composición de ese tipo en un estudio clínico que compara composiciones de liberación controlada que tienen un perfil de disolución de orden distinto de cero. Los acontecimientos adversos que van a notificarse en tal estudio incluyen sedación, náuseas, mareo, vértigo, estreñimiento, retención de orina, picazón, transpiración y boca seca. En general se reconoce que la mayoría de la amplia variedad de efectos adversos de la morfina se correlacionan con la dosificación.

Por consiguiente, una limitación de la concentración máxima así como la duración de una concentración suficiente es de gran beneficio para cada paciente. Por otro lado, en el tratamiento de dolor crónico con morfina, concentraciones demasiado bajas darán como resultado inmediatamente la necesidad de medicación de rescate adicional que conduce a un aumento en la dosificación global, y al final, a una incidencia mayor de efectos secundarios dependientes de la dosis. También en este sentido, se espera que una formulación según la presente invención dé como resultado la disminución en la concentración máxima sin una disminución en el efecto de alivio del dolor. Si la composición de liberación controlada no es óptima, el régimen de tratamiento final para el paciente incluyendo la medicación de rescate puede parecerse a un tratamiento ordinario y sólo se obtienen pocos beneficios.

Con respecto a la seguridad y los efectos secundarios, muchas formulaciones de liberación controlada sólo se comparan con formulaciones de liberación inmediata. La formulación según la presente invención aborda todos los problemas de una formulación de liberación sostenida mediante la liberación de un flujo estacionario y predecible de manera precisa del opioide tal como se apoya claramente por los perfiles de disolución mostrados en el presente documento.

El término "opioide" tal como se usa en el presente documento indica un grupo de principios activos que son, en un grado variable, similares al opio o a la morfina en sus propiedades. El término incluye opioides naturales y sintéticos así como metabolitos activos tales como, por ejemplo 6-glucurónido de morfina, 3-glucurónido de morfina, y mezclas de los mismos. Anhidratos, solvatos, complejos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos también están dentro de la definición de opioides.

En esos casos, cuando el principio activo se dispersa en la matriz, está presente en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa o amorfa o mezclas de las mismas.

5 En realizaciones específicas, el principio activo puede estar presente al menos parcialmente en forma sólida en la dispersión, es decir algo del principio activo puede disolverse en el polímero (tal como, por ejemplo, poli(óxido de etileno)) siempre que al menos una parte aún esté presente en forma sólida.

10 En la tecnología farmacéutica (y en el presente contexto), el término “dispersión sólida” también abarca dispersiones semisólidas. Por el término se entiende la distribución finamente dispersa de uno o más sólidos, por ejemplo un principio activo como morfina, en un portador semisólido o sólido inerte. El principio activo puede estar presente en forma dispersa molecular, es decir como una disolución sólida, en forma dispersa cristalina fina, en una fase amorfa vítrea o disperso como un polvo amorfo fino. Mezclas eutécticas, es decir estructuras cristalinas de principios activos y portadores también se abarcan en la definición de “dispersiones sólidas”. Normalmente, el tamaño de partícula medio se usa para clasificar un sistema disperso. Una dispersión coloidal es cuando la fase dispersa tiene un tamaño de partícula de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 nm y una dispersión gruesa tiene un tamaño de partícula medio de al menos aproximadamente 1000 nm y una dispersión molecular tiene un tamaño de partícula por debajo de aproximadamente 1 nm. Las combinaciones entre los diversos estados son muy probables y el carácter más dominante puede determinarse mediante espectros de difracción de rayos X o termoanálisis diferencial.

20 En aspectos específicos de la presente invención, algo del principio activo puede estar presente en una dispersión molecular tal como, por ejemplo, en forma de una disolución sólida o semisólida.

25 En un aspecto preferido de la invención, una composición comprende morfina que está presente al menos parcialmente en forma amorfa con un tamaño de partícula medio de al menos aproximadamente 0,01 μm tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 μm hasta aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0,05 μm hasta aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0,1 μm hasta aproximadamente 500 μm , desde aproximadamente 0,5 μm hasta aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 500 μm , normalmente desde aproximadamente 0,5 μm hasta aproximadamente 300 μm , más normalmente desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 200 μm , especialmente desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 100 μm .

35 En general, los opioides se absorben fácilmente a partir del tubo digestivo tras la administración oral. Muchos opioides como por ejemplo morfina experimentan un metabolismo de primer paso en el hígado. La semivida de la morfina es de aproximadamente 1,5 a 2 horas, pero la morfina se metaboliza en metabolitos activos, que tienen una semivida más larga. La duración promedio de la acción de una única dosis de 10 mg de por ejemplo morfina oral es de aproximadamente 4-5 horas (administrada como una composición de comprimido sencillo).

40 La dosificación del/de los opioide(s) contenido(s) en una composición de liberación controlada según la invención depende del opioide particular en cuestión. Con respecto a la morfina una cantidad correspondiente a desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 800 mg de sulfato de morfina es adecuada. Alternativamente, la forma de dosificación (es decir, la composición) puede contener una cantidad equivalente molar de otra sal de morfina (es decir, el clorhidrato, etc.).

45 Ejemplos de opioides adecuados para su uso en una composición según la presente invención son:

Alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anilordina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butofanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diapromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, 6-glucurónido de morfina, 3-glucurónido de morfina, mirofina, nalbufina, narcina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, y anhidratos, solvatos, complejos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

60 Realizaciones preferidas de la invención son composiciones que contienen un opioide seleccionado del grupo que consiste en morfina oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona y dihidromorfina.

65 El término “sales farmacéuticamente aceptables” de un opioide incluye sales de metales alcalinos tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio, y sales con ácido orgánico o inorgánico como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.

El término "solvatos" incluye hidratos o solvatos en los que otros solvatos distintos de agua están implicados tal como, por ejemplo, disolventes orgánicos como cloroformo y similares.

5 Además, el opioide tal como morfina puede estar en cualquiera de sus formas cristalina, polimorfa o amorfa.

Los presentes inventores han aplicado un método novedoso para controlar la liberación de un principio activo a partir de una composición farmacéutica. El método implica controlar la liberación de al menos un principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de una
10 composición farmacéutica que comprende

i) una composición de matriz que comprende a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

15 ii) un recubrimiento que tiene al menos una abertura que expone la superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento

a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el que va a usarse la composición,

20 y al menos uno de

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

25 c) un plastificante, y

d) una carga,

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

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de la composición, comprendiendo la composición

45 una composición de matriz que comprende:

a) un polímero o una mezcla de polímeros, en la que el polímero comprende un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente,
50 c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

teniendo la composición la forma de una varilla cilíndrica que tiene uno o dos extremos de forma cónica que está dotada de un recubrimiento, que es sustancialmente insoluble en e impermeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido, teniendo el recubrimiento una abertura en uno o ambos extremos que expone la superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento un polímero seleccionado de
55 poliamida, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno-poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), caucho de silicona, látex, polihidroxitbutirato, polihidroxivalerato, teflón, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos, copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo (EVA), estireno-butadieno-estireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

60 Debido a la forma y al mecanismo de liberación, una composición según la invención tiene propiedades terapéuticas adecuadas en el tratamiento de enfermedades o estados, en los que se prescribe un opioide (véanse los ejemplos en el presente documento en relación con estudios clínicos)

Los detalles sobre el método y las composiciones farmacéuticas se describen en el presente documento.

65

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

Liberación controlada

5 Durante las últimas décadas se han desarrollado muchos sistemas diferentes para modificar la liberación de una sustancia farmacológica activa a partir de una composición farmacéutica. La mayoría de ellos apuntan a obtener una velocidad de liberación de orden cero o de primer orden del principio activo de la composición. La velocidad de liberación de orden cero (es decir liberación constante del principio activo con el tiempo) parece ser muy difícil
10 obtener a partir de una composición farmacéutica. La presente invención se basa en una composición de matriz polimérica, que se construye para administrar el principio activo de una manera de liberación de orden cero. La presente invención es un desarrollo adicional basado en los sistemas de administración de fármacos descritos anteriormente por los solicitantes, véanse por ejemplo los documentos EP-B-0 406 315, EP-B-0 493 513, EP-B-0 740 310 y WO 99/51208 cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia.

15 En particular, se ha encontrado de manera sorprendente que es posible obtener la liberación de orden cero a partir de una composición de matriz polimérica sin ningún contenido de un agente tensioactivo soluble en agua o dispersable en agua o una mezcla de tales agentes tensioactivos que tiene al menos un dominio que es compatible con el polímero en la composición de matriz polimérica y al menos otro dominio que es sustancialmente lipófilo y que tiene un punto de fusión que es inferior al del polímero usado en la composición de matriz polimérica. Se ha contemplado que la presencia de una sustancia de ese tipo (por ejemplo como monoestearato de PEG 400 o monoestearato de PEG 2000) funciona como un denominado medio de reparación. Un medio de reparación de este tipo tiene un dominio sustancialmente hidrófilo, que proporciona afinidad con la fase polimérica (cristalina), rellenando de ese modo los dominios entre granos y grietas en la matriz polimérica y reduciendo la afinidad por el
20 agua de estos dominios y en la propia matriz polimérica. De ese modo se elimina sustancialmente la difusión del agua en la superficie de contacto entre los cristales poliméricos, limitando así sustancialmente la difusión del agua en la composición a la capa superficial de la matriz, de modo que se efectúa predominantemente la erosión de la composición mediante la acción de disolución de la fase acuosa sobre una superficie o superficies de la composición expuesta al medio acuoso. En otras palabras un medio de reparación parece evitar la difusión del agua en la
25 composición de matriz polimérica.

30 Sin embargo, en determinados casos, los presentes inventores han observado que la inclusión de un agente tensioactivo soluble en agua puede tener un impacto negativo sobre la movilidad y/o estabilidad de una composición. Sin embargo, parece como si los problemas surgieran cuando la concentración del agente tensioactivo es relativamente alta y/o cuando el agente tensioactivo tiene un valor de HLB de menos de 16.

35 Los presentes inventores han encontrado que es posible obtener una liberación de orden cero a partir de una composición de matriz polimérica aunque el agua pueda difundir en la matriz. Cuando el agua difunde en la composición de matriz polimérica puede formarse una capa límite resultante (o capa de hinchamiento) en la superficie de la composición de matriz, que se expone al medio acuoso. En general la difusión de un principio activo a través de una capa límite de ese tipo es importante para la liberación de un principio activo y, por consiguiente, el grosor de la capa límite es importante para la velocidad de liberación. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que es posible eliminar o eliminar sustancialmente el impacto de la capa límite sobre la velocidad de liberación del principio activo a partir de una composición de matriz polimérica garantizando que el grosor de la capa límite es relativamente pequeño y/o que la liberación del principio activo a partir de una composición de matriz polimérica se rige mediante erosión de la composición y que la difusión del principio activo a través de la capa límite, si hay alguna, no tiene o sólo tiene un pequeño impacto sobre la velocidad de liberación global.

40 Los presentes inventores han encontrado que cuando se permite que el agua difunda en una composición de matriz polimérica se obtiene una liberación de orden cero cuando la velocidad de liberación se rige o se controla mediante erosión de un área de superficie constante por unidad de tiempo. Con el fin de garantizar que la erosión de la composición de matriz polimérica es el mecanismo de liberación predominante, los inventores han encontrado que es necesario proporcionar una composición de matriz polimérica que tenga propiedades que garantizan que la velocidad de difusión del agua en la composición de matriz polimérica corresponde sustancialmente a la velocidad de disolución de la composición de matriz polimérica en el medio acuoso. Por tanto, al ajustar la naturaleza y cantidad de constituyentes contenidos en la composición de matriz polimérica en esta línea los presentes inventores han obtenido composiciones de matriz polimérica que liberan el principio activo mediante un mecanismo de liberación de orden cero. Las composiciones empleadas se recubren de tal manera que se expone al menos una superficie al medio acuoso y esta superficie tiene un área de superficie controlada o sustancialmente constante durante la erosión. En el presente contexto área de superficie controlada se refiere a un área de superficie predeterminada normalmente predicha a partir de la forma del recubrimiento del sistema de dosificación unitaria. Puede tener una forma cilíndrica uniforme sencilla o la forma cilíndrica puede tener uno o más extremos afilados con el fin de disminuir (o aumentar) el periodo de liberación inicial.

60 Tal como aparece a partir de lo anterior, la invención se refiere específicamente a composiciones farmacéuticas que comprenden un opioide como principio activo y en las que se ha aplicado el concepto mencionado anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención puede emplearse en un método para controlar la liberación de al menos un opioide en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de la composición farmacéutica.

5 Tal como se mencionó anteriormente, en una realización específica de la invención, el polímero a) es un polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua.

10 Mediante el uso del método para controlar la liberación de al menos un opioide en un medio acuoso es posible ya durante el trabajo de desarrollo para someter a prueba diversas composiciones de matriz polimérica con respecto a la velocidad de difusión del agua en la composición y a la velocidad de disolución de la composición de matriz polimérica en un medio acuoso.

15 Basándose en tales resultados puede realizarse el ajuste de por ejemplo la concentración y/o naturaleza de los constituyentes individuales en la composición hasta que la velocidad de difusión equilibre la velocidad de disolución. De tal manera, se ha proporcionado un instrumento relativamente sencillo con el fin de garantizar una velocidad de liberación de orden cero de la composición final.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de la composición, comprendiendo la composición

una composición de matriz que comprende:

25 a) un polímero o una mezcla de polímeros, en la que el polímero comprende un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

30 teniendo la composición la forma de una varilla cilíndrica que tiene uno o dos extremos de forma cónica que está dotada de un recubrimiento, que es sustancialmente insoluble en e impermeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido, teniendo el recubrimiento una abertura en uno o ambos extremos que expone la superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento un polímero seleccionado de poliamida, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno-poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), caucho de silicona, látex, polihidroxibutirato, polihidroxiacrilato, teflón, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos, copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo (EVA), estireno-butadieno-estireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

40 En la composición mencionada anteriormente se ha ajustado la concentración y/o la naturaleza de los componentes que constituyen la composición de matriz de tal manera que la velocidad de difusión del medio acuoso en la composición de matriz corresponda a aproximadamente el $100\% \pm 30\%$ tal como, por ejemplo aproximadamente el $100\% \pm 25\%$, aproximadamente el $100\% \pm 20\%$, aproximadamente el $100\% \pm 15\%$ o aproximadamente el $100\% \pm 10\%$ o el 100% de la velocidad de disolución de la composición de matriz de modo que se obtenga una liberación de orden cero de al menos aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo al menos aproximadamente el 65% p/p, al menos aproximadamente el 70% p/p, al menos aproximadamente el 75% p/p, al menos aproximadamente el 80% p/p, al menos aproximadamente el 85% p/p, al menos aproximadamente el 90% p/p, al menos aproximadamente el 95% p/p o al menos aproximadamente el 97 o el 98% p/p del principio activo de la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* tal como se describe en el presente documento.

50 Forma

La forma geométrica de la composición es muy importante para la obtención del orden cero controlado mencionado anteriormente. Por tanto, en una realización de la invención, la composición farmacéutica tiene una forma geométrica, que permite que un área de superficie sustancialmente constante se exponga durante la erosión de la matriz.

55 Sin embargo, con el fin de lograr una concentración plasmática mayor 5-10 horas tras la administración, los estudios clínicos notificados en el presente documento han demostrado que es adecuado que se exponga un área de superficie creciente al menos durante la erosión inicial de la matriz tal como por ejemplo durante las 0,5 horas, durante la primera hora, durante las primeras 2 horas, durante las primeras 3 horas, durante las primeras 5 horas o durante las primeras 6 horas y luego, si se desea, se exponga un área de superficie constante. Ejemplos de tales formas se proporcionan en la figura 1 B y se designan en el presente documento "forma de cono".

65 En una realización específica, el aumento en área de superficie se refiere a un aumento en el diámetro del área de superficie de al menos un área de superficie expuesta tras la erosión de esa superficie, y la razón entre el diámetro mayor y menor disminuye desde aproximadamente 2,5 hasta 1 durante la erosión, tal como desde aproximadamente

2 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,8 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,6 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,5 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,4 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,3 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,2 hasta 1.

5 Está claro que el tiempo durante la erosión cuando las razones entre el diámetro mayor y menor son decrecientes depende de la longitud del cono en la composición de matriz. Para una duración menor de la liberación disminuida, el cono puede estar presente en del 5% al 25% de la longitud total de la composición de matriz y para una disminución más larga en del 30% al 50% de la longitud total cuando se desea un aumento constante en la liberación durante el periodo de liberación completa. En algunos casos, el extremo de cono de la composición de matriz puede erosionarse a una velocidad ligeramente más lenta debido a menos fuerzas de erosión presentes dentro de la abertura más estrecha del recubrimiento en el extremo de la composición que comprende la superficie expuesta más pequeña. En otras palabras, no es necesario que el cono tenga una longitud del 50% con el fin de obtener una liberación creciente constante durante el periodo de liberación total.

15 Otra realización de la invención es cuando la razón entre las áreas de las dos superficies expuestas es sustancialmente constante durante la erosión, en otras palabras, cuando una forma de cono está presente en ambos extremos de la composición de matriz. En tales casos el aumento en el área de superficie durante la erosión puede ser del 50%, tal como el 100%, tal como el 150%, tal como el 200%, tal como el 250%, por ejemplo el 300% o hasta el 400% en comparación con el área de superficie expuesta presente antes de la erosión de dichas superficies.

20 Sin limitar la invención a los mismos, se muestran ejemplos específicos de composiciones con diferentes formas y tamaños en las tablas a continuación. La tabla A demuestra las dimensiones específicas de las composiciones según la invención, en la que un extremo de la forma tubular tiene una configuración en cono y dimensiones según la figura 1B y tal como sigue:

25 Tabla A (consultar la figura 1B)

D mm	C mm	A mm	C mm	Volumen mm ²	Cono Forma
D 9,00	B 4,89	A 3,00	C 3,00	150,00	1
D 10,00	B 4,63	A 3,00	C 3,50	150,00	2
D 10,00	B 4,63	A 3,50	C 4,85	150,00	3
D 11,00	B 4,29	A 3,50	C 3,50	150,00	4
D 9,00	B 4,81	A 3,50	C 3,00	150,00	5

30 Otras formas específicas según la figura 1B son:

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

La siguiente tabla describe composiciones que tienen una forma cilíndrica y aberturas ovales en ambos extremos

Lote	Longitud [mm]	Volumen [mm ³]	Diámetro más largo/más corto [mm ³]	
01-0075-042	6,0	150	8,74	3,64
01-0076-042	7,5	150	7,82	3,21

35 Las composiciones recubiertas obtenidas estaban abiertas en dos extremos opuestos.

Se calcula el área para un extremo abierto como el volumen/longitud de las formaciones cilíndricas.

40 Tal como se demuestra en los ejemplos en el presente documento, los presentes inventores han encontrado que al usar la tecnología descrita en el presente documento, es posible lograr una liberación de orden cero durante la liberación de al menos el 80% del opioide presente en la composición incluso si el área de superficie no es constante durante el periodo de liberación total.

45 La combinación de una forma específica y la liberación de orden cero para la mayor parte del opioide contenido en la composición es especialmente adecuada en aquellas situaciones en las que se desea retrasar la aparición de la concentración máxima de opioide tras la administración oral y al mismo tiempo se desea obtener un efecto terapéutico prolongado.

50 Comportamiento *in vivo*

Los presentes inventores han realizado varios estudios clínicos con composiciones que contienen morfina (como ejemplo de un opioide) con el fin de demostrar la utilidad de la presente tecnología. A partir de estos ejemplos parece que la combinación de los dos parámetros mencionados anteriormente, concretamente la forma de la composición y la velocidad de liberación de orden cero durante al menos la mayor parte del periodo de liberación es esencial para la obtención del retraso deseado en la concentración máxima y un efecto prolongado.

Tal como se demuestra en el presente documento, las realizaciones específicas de la invención son composiciones en las que se mantiene la concentración plasmática tras la administración oral a un nivel terapéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo prolongado y al mismo tiempo se disminuye la concentración máxima (en comparación con por ejemplo una composición de comprimido sencillo) con el fin de evitar efectos secundarios que están relacionados con concentraciones plasmáticas elevadas. Por consiguiente, las composiciones específicas según la invención son composiciones

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

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

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

Una composición farmacéutica según la invención está prevista para su administración una o dos veces al día. En una realización específica, la composición está prevista para su administración una vez al día.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen composiciones farmacéuticas,

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

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

iii) en las que la concentración plasmática media tras la administración oral de una única dosis a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 75% de la concentración máxima media durante al menos 3 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 3,3 horas, durante al menos 3,5 horas, durante al menos 3,7 horas o durante al menos 3,9 horas, y/o

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

Comportamiento *in vitro*

Un método importante para someter a prueba si una composición farmacéutica libera el opioide mediante un mecanismo de liberación de orden cero es sometiendo la composición a una prueba de disolución por ejemplo según las normas de la farmacopea. Los presentes inventores han encontrado que patrones de liberación como los descritos a continuación son adecuados con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado.

En aspectos específicos, la invención proporciona una composición

i) en la que aproximadamente el 50% p/p del opioide se libera de la composición en el plazo de 3-5 horas tal como se mide por la prueba de disolución descrita en el presente documento,

ii) en la que aproximadamente el 75% p/p del opioide se libera de la composición en el plazo de 4-10 horas tal como se mide por la prueba de disolución descrita en el presente documento,

- 5 iii) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8 sin dispositivos de inmersión), libera al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide en un periodo de tiempo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9 horas tal como por ejemplo desde aproximadamente 7 hasta 8 horas o aproximadamente 7,5 horas tras el inicio de la prueba,
- 10 iv) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8 con dispositivos de inmersión), libera al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide en un periodo de tiempo de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 horas tal como por ejemplo desde aproximadamente 6 hasta 7 horas o aproximadamente 6 horas tras el inicio de la prueba,
- 15 v) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 30% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50% tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% o aproximadamente el 23-27% p/p,
- 20 vi) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 50% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% p/p o aproximadamente el 42-47% p/p,
- 25 vii) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 60% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 30% hasta el aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 60% o aproximadamente el 52-58% p/p, y/o
- 30 viii) en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de la siguiente manera:
- 35 en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 30% p/p del opioide,
- 40 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 80% p/p del opioide,
- en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 40% hasta el aproximadamente el 100% p/p del opioide.
- 45 En una realización especialmente interesante una composición según la invención tiene un patrón de disolución que se asemeja al de la figura 21 en el presente documento, habiéndose sometido a prueba la composición en condiciones similares.
- 50 En otra realización, una composición según la presente invención es una composición en la que la velocidad de liberación medida a partir de la curva de liberación como el tiempo en el que se libera desde el 0% hasta el 40% es igual o más lenta que la velocidad medida para la liberación desde el 40% hasta el 80% de la liberación total.
- Tal como se mencionó anteriormente, en una realización específica, el polímero a) es un polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua.
- 55 Composición de matriz
- La composición farmacéutica según la invención comprende una composición de matriz que comprende
- 60 a) un polímero o una mezcla de polímeros,
- b) un opioide y, opcionalmente,
- c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 65

En una realización específica, el polímero es un polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua.

Polímeros

5 Los polímeros adecuados para su uso según la invención normalmente comprenden un políglicol, por ejemplo en forma de un homopolímero y/o un copolímero. En una realización específica el polímero es polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua. Polímeros adecuados para su uso en una composición según la invención son poli(óxidos de etileno) y/o
10 copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Poli(óxidos de etileno) que son adecuados para su uso en la composición de matriz son aquellos que tienen un peso molecular de desde aproximadamente 20.000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 700.000 daltons, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 600.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 500.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 400.000 daltons,
15 desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, tal como, por ejemplo aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000 daltons, aproximadamente 75.000 daltons, aproximadamente 100.000 daltons, aproximadamente 150.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 250.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons o aproximadamente 400.000 daltons.

20 Un poli(óxido de etileno) adecuado particular es uno que, en sí mismo, tiene un equilibrio adecuado entre la velocidad de difusión del agua en el polímero y una velocidad de disolución del polímero. Ejemplos adecuados son poli(óxidos de etileno) que tienen un peso molecular de aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000 daltons, aproximadamente 100.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons y
25 aproximadamente 400.000 daltons.

Poloxámeros son copolímeros o copolímeros de bloque y son una gama de tensioactivos no iónicos de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO). La composición puede ser un bloque de PO flanqueado por una cadena de poli(óxido de etileno), generando dos hidroxilos funcionales primarios o una estructura inversa, en la que un bloque
30 de EO central se intercala entre un grupo polipropilenglicol, dando como resultado un trasfondo de grupos terminales hidroxilo secundarios.

En los resúmenes químicos se describen copolímeros de bloque de diol EO/PO copolímeros con el nombre científico copolímero de bloque de hidroxil-hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) en combinación con el
35 número de registro CAS.

Ejemplos de copolímeros de bloque específicos adecuados para su uso en una composición de la invención son:

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

45 Se comercializan los poloxámeros con la marca comercial Pluronic[®] o Lutrol[®].

En realizaciones específicas un poloxámero adecuado para su uso en una composición de la invención tiene un valor de HLB de al menos aproximadamente 18 tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 20. El peso molecular medio de un poloxámero adecuado es normalmente de al menos aproximadamente 2.000. La
50 concentración del poloxámero en la composición puede ser normalmente de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 95% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 60%, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50%, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 45% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% p/p o desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p.

60 Los copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno típicos tienen un peso molecular de desde aproximadamente 2.000 daltons, normalmente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 30.000 daltons tal como, por ejemplo desde aproximadamente 4.000 hasta aproximadamente 15.000 daltons.

Los polietilenglicoles (que cuando el peso molecular está por encima de aproximadamente 20.000 se designan
65 poli(óxidos de etileno)) son mezclas de polímeros de condensación de etilenglicol.

Pueden usarse mezclas de PEO con diferentes pesos moleculares promedio con el fin de obtener un PEO con un peso molecular promedio deseable. Es importante observar que en tales casos es necesario usar el PEO que tiene el PM más próximo al peso molecular deseado. La cantidad individual de los dos PEO necesarios para obtener un PEO con un PM deseado puede calcularse a partir del índice de hidroxilo y la ecuación facilitada anteriormente.

El polímero puede tener un punto de fusión que está por encima de la temperatura corporal del ser humano o animal en el que va a usarse la composición. Por tanto, el/los polímero(s) empleado(s) en la composición de matriz tendrá(n) de manera adecuada un punto de fusión de aproximadamente 20-120°C tal como, por ejemplo desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100°C o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 80°C.

Alternativamente a un polímero de un tipo de poliglicol tal como se describió anteriormente pueden ser adecuados otros polímeros para su uso en la composición de matriz a). Por tanto, en otras realizaciones de la invención, el polímero se selecciona de uno o más de los siguientes polímeros: polímeros naturales solubles en agua tales como glucomanano, galactano, glucano, poli(ácido galacturónico), polixilano, poligalactanomanos, ramnogalacturonano, polixiloglucano, arabinogalactano y almidón; polímeros solubles en agua tales como PVA, PVB, PVP, metocel, éster metílico de Eudragit L y PHPV; polímeros biodegradables tales como PHA y PLA; hidrogeles, tales como amida poliacrílica y dextrano; copolímeros tales como poli(ácido láctico) con poli(ácido glicólico); y otros tales como alginato y pectinas incluyendo pectinas poco metiladas o metoxiladas.

La concentración de los polímeros en la composición es normalmente de desde aproximadamente el 5 hasta el aproximadamente el 99,9% p/p tal como desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 90% p/p, tal como desde el 20 hasta el 85%, tal como desde el 30% hasta el 85%, desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 99% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 40 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 55 hasta aproximadamente el 85% p/p o desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 85% p/p.

El uno o más polímeros están normalmente presentes en una composición de la invención en una cantidad de concentración de desde el 5 hasta el 99,9% tal como desde el 10 hasta el 95% tal como desde el 15% hasta el 90%, tal como desde el 20 hasta el 85%, tal como desde el 30% hasta el 85% calculada como el % p/p de la composición de matriz

Opioides

Una composición según la invención contiene uno o más opioides en la matriz. En el presente contexto, el término "opioide" incluye sustancias que interactúan específicamente con receptores opioides así como sustancias que tienen efectos similares a los de los opioides. Se proporcionaron en el presente documento anteriormente ejemplos de opioides relevantes en el presente contexto. Tal como aparece a partir de los ejemplos en el presente documento, un opioide específico de interés es morfina.

Una composición farmacéutica de la invención se diseña para liberar el principio activo de manera controlada tal como mediante un mecanismo de liberación de orden cero. Por consiguiente, la composición también es adecuada para una liberación controlada de un principio activo. En el presente contexto el término "liberación controlada" se usa para designar una liberación a una velocidad deseada durante un periodo de liberación predeterminado. Términos como liberación "modificada", "retrasada", "sostenida", "prolongada", "extendida", etc. son sinónimos en el presente contexto al término "liberación controlada".

En una realización de la invención, el principio activo es un polvo farmacéuticamente activo. El polvo tiene normalmente un tamaño de partícula de desde aproximadamente 0,1 μm hasta aproximadamente 500 μm , normalmente desde aproximadamente 0,5 μm hasta aproximadamente 300 μm , más normalmente desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 200 μm , especialmente desde aproximadamente 5 μm hasta aproximadamente 100 μm .

Una composición farmacéutica según la invención, debido a la posibilidad de diseñar la composición de tal manera que i) se obtiene una liberación de orden cero y ii) se obtiene una liberación controlada durante un periodo de tiempo predeterminado, es adecuada para su uso para opioides solubles así como ligeramente solubles o insolubles en agua. A la clase de opioides pertenecen sustancias solubles en agua así como menos solubles en agua. Una composición según la invención puede aplicarse cuando el al menos un opioide tiene una solubilidad de como máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,05 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 0,001 mg/ml en agua a temperatura ambiente y/o se desea una liberación prolongada del principio activo con el fin de obtener i) un tiempo de residencia prolongado dentro del organismo tras la administración, ii) una

concentración plasmática máxima reducida con el fin de evitar efectos secundarios relacionados con el máximo, iii) una frecuencia de administración reducida con el fin de por ejemplo obtener un mejor cumplimiento del paciente, etc.

5 Para este fin parece que los principios activos sustancialmente hidrófobos tienden a dar como resultado una disminución en la velocidad de erosión de la composición de matriz. Los principios activos sustancialmente hidrófilos o solubles en agua parecen tener el efecto opuesto, es decir tienden a dar como resultado una erosión más rápida de la matriz.

10 El al menos un opioide estará presente de manera adecuada en una cantidad de hasta aproximadamente el 80%, normalmente hasta aproximadamente el 70%, hasta aproximadamente el 60% o hasta aproximadamente el 50%, tal como, por ejemplo, desde el 0,1% hasta el 80%, tal como desde el 0,25% hasta el 75%, tal como desde el 0,5% hasta el 60%, tal como desde el 0,75% hasta el 50%, tal como desde el 1% hasta el 40%, tal como desde el 1,5% hasta el 35%, tal como desde el 1,75% hasta el 30%, desde el 2% hasta el 25%, desde el 5% hasta el 20%, desde el 10% hasta el 20% en peso de la composición de matriz. Se contempla que un contenido en principio activo de aproximadamente el 60-80% es el contenido máximo, que aún permite un contenido suficiente del polímero y, cuando sea relevante, el excipiente farmacéuticamente aceptable en la composición. Por otro lado, el principio activo puede estar presente en la composición en cantidades mucho menores, dependiendo de la naturaleza y potencia del principio activo en cuestión.

20 Formas de dosificación preferidas son composiciones que comprenden 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg 100 mg, 120 mg, 130 mg 150 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 250 mg o 300 mg de sulfato de morfina o un opioide equivalentemente eficaz. Las dosificaciones de conversión entre opioides están disponibles en la bibliografía.

25 Principios terapéutica y/o profilácticamente activos adicionales

El método para controlar la liberación de un sistema activo tal como se da a conocer en el presente documento puede aplicarse también a otros principios activos distintos de opioides. Por tanto además de un opioide, una composición farmacéutica según la invención puede comprender uno o más principios activos, es decir sustancias, que son principios terapéutica, profiláctica, diagnóstica y/o biológicamente activos. El término "principio activo" tal como se usa en el presente documento incluye ampliamente cualquier compuesto, o mezcla del mismo, que puede administrarse a partir de la composición para producir un resultado beneficioso. Los agentes activos y beneficiosos incluyen pesticidas, herbicidas, germicidas, biocidas, algicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores de hormonas vegetales, inhibidores del crecimiento vegetal, conservantes, desinfectantes, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, agentes de fermentación, complementos alimenticios, nutrientes, cosméticos, principios terapéuticamente activos (fármacos), vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la fertilidad, purificadores de aire, atenuadores de microorganismos, agentes ecológicos y otros agentes que benefician el medioambiente en el que se usan.

40 En el presente contexto el término "sustancia farmacológica" incluye cualquier principio fisiológica o farmacológicamente activo que produce un efecto localizado o sistémico en animales, en particular en mamíferos, incluyendo seres humanos y primates. Otros animales incluyen animales de granja, de deportes o domésticos tales como ovejas, cabras, ganado, caballos y cerdos, animales de laboratorio tales como ratones, ratas y cobayas, peces, aves, reptiles y animales de zoológicos. El término "principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo" incluye el término sustancia farmacológica dentro de su significado.

Ejemplos de tales sustancias son hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, antiespasmódicos, agentes antiulcerosos, antiparasitarios, antimicrobianos, antifúngicos, agentes cardiovasculares, diuréticos, citostáticos, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes antiglaucoma, antidepresivos, simpaticomiméticos, hipoglucemiantes, agentes de diagnóstico, antitusivos, energizantes físicos, agentes antiparkinsonianos, anestésicos locales, contractantes musculares, antimaláricos, agentes hormonales, anticonceptivos, anoréxicos, antiartríticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antipiréticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, del sistema nervioso central, inotrópicos, vasodilatadores, vasoconstrictores, descongestionantes, hematina, complejos y sales de hierro, complementos electrolíticos, germicidas, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, antieméticos, psicoestimulantes, vitaminas, beta-bloqueantes, bloqueantes H-2, agonistas beta-2, contrairritantes, agentes modificadores de la coagulación, estimulantes, antihormonas, antagonistas de fármacos, agentes reguladores de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardíacos, cornezuelos y derivados de los mismos, expectorantes, relajantes musculares, antihistamínicos, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes de obtención de imágenes, agentes antialérgicos.

60 El principio activo puede estar en diversas formas, tales como moléculas cargadas o no cargadas, complejos moleculares, formas cristalinas, forma amorfa, forma polimorfa, solvatos, anhidratos, sales farmacológicamente aceptables tales como un clorhidrato, bromhidrato, sulfato, laurilato, palmitato, fosfato, nitrito, nitrato, borato, acetato, maleato, tartrato, oleato y salicilato. Para principio activo ácido, pueden usarse sales de metales, aminas aminoácidos o cationes orgánicos, amonios cuaternarios. Los derivados de principios activos tales como ésteres, éteres y amidas que tienen características de solubilidad adecuadas para su uso en el presente documento pueden

usarse solos o mezclados con otros fármacos. Tras la liberación del derivado desde el sistema de administración de fármacos puede convertirse por enzimas, hidrolizarse por el pH del organismo u otros procesos metabólicos en el fármaco original o en otra forma biológicamente activa.

5 Excipientes farmacéuticamente aceptables

Agentes de ajuste de la disolución y difusión

10 Tal como ya se comentó anteriormente, es importante que una composición según la invención libere al menos la mayor parte del principio activo mediante un mecanismo de liberación de orden cero. Un aspecto de la investigación sobre sistemas de administración de liberación controlada implica diseñar un sistema que produzca niveles plasmáticos del fármaco en estado estacionario. La liberación del principio activo a partir de tales sistemas también se denomina cinética de liberación de fármaco de orden cero. Para alcanzar ese objetivo, se han intentado numerosas variaciones de diseño, y sus mecanismos de control principales incluyen difusión/disolución.

15 La velocidad de liberación de un principio activo disuelto o disperso a partir de una composición de matriz polimérica introducida en un entorno específico depende fuertemente de la naturaleza de los procesos de difusión y sorción que implican el sistema de polímero/entorno y el sistema de polímero/principio activo.

20 Pueden analizarse los datos de liberación del principio activo usando la ec. 1 y la ec. 2 en las que M_t/M_∞ es la liberación del fármaco fraccionada, t es el tiempo de liberación, k es una constante cinética característica del sistema de fármaco/polímero, C_d es la concentración de carga del trazador y n es un exponente que caracteriza al mecanismo de liberación de los trazadores.

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

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

25 Claramente, un mecanismo deseado para muchas aplicaciones es aquel que conduce a $n = 1$. Esto caracteriza el comportamiento de orden cero. La tabla a continuación resume la dependencia general de n del mecanismo de difusión.

Exponente (n) de liberación del soluto mediante liberación por difusión	Mecanismo de difusión del soluto global	Dependencia del tiempo de la velocidad (dM_t/dt)
0,5	Difusión de Fickian	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Difusión anómala (distinta de Fickian)	t^{-n-1}
1,0	Transporte de caso II	Orden cero (independiente del tiempo)
$n > 1,0$	Transporte de súper caso II	t^{-n-1}

35 En el caso de matrices de PEO, la solubilidad del polímero puede alterar las características de la capa penetrada, conduciendo a diferentes comportamientos en sistemas que presentan diferentes características de disolución. Para controlar la liberación del agente activo, debe haber un equilibrio entre la difusión del agente activo y la solubilización de la matriz polimérica. La difusividad del fármaco a través de la matriz, el hinchamiento del polímero y su velocidad de solubilización pueden verse afectadas cambiando el peso molecular del polímero o mezclando fracciones poliméricas con diferentes pesos moleculares.

40 A continuación se proporcionan ejemplos sobre excipientes adecuados que pueden añadirse con el fin de ajustar el equilibrio entre la difusión y la disolución de modo que se obtenga una velocidad de liberación de orden cero. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para establecer el equilibrio deseado mencionado anteriormente, también se denominan en el presente contexto DDA (agentes de ajuste de la difusión y disolución).

45 Por tanto, la composición de matriz también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (DDA). La función del al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es establecer el equilibrio deseado entre por un lado la velocidad de difusión del agua en la composición de matriz y por otro lado la velocidad de disolución de la composición de matriz en un medio acuoso tal como, por ejemplo, agua. Tal como se explicó anteriormente, se obtiene una velocidad de liberación de orden cero si esa velocidad de difusión del medio acuoso

en la composición de matriz corresponde a aproximadamente el 100% \pm 30% tal como, por ejemplo aproximadamente el 100% \pm 25%, aproximadamente el 100% \pm 20%, aproximadamente el 100% \pm 15% o aproximadamente el 100% \pm 10% o aproximadamente el 100% de la velocidad de disolución de la composición de matriz. Por el término "liberación de orden cero" quiere decirse que la liberación tiene lugar de modo que se obtenga una liberación de orden cero de al menos aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo al menos aproximadamente el 65% p/p, al menos aproximadamente el 70% p/p, al menos aproximadamente el 75% p/p, al menos aproximadamente el 80% p/p, al menos aproximadamente el 85% p/p, al menos aproximadamente el 90% p/p, al menos aproximadamente el 95% p/p o al menos aproximadamente el 97 o 98% p/p del principio activo de la composición farmacéutica cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* tal como se describe en el presente documento.

En general se realizan una prueba para la difusión del agua en la composición de matriz y una prueba para la disolución de la composición de matriz en un medio acuoso usando una composición de matriz que tiene la forma deseada y que se prepara de manera análoga a la composición de matriz en la composición. Esto significa que cuando se prepara la composición final mediante por ejemplo moldeo por inyección entonces también se prepara la composición de matriz que va a someterse a prueba con respecto al comportamiento de difusión y disolución mediante moldeo por inyección.

Puede haber casos en los que no es necesario ajustar la composición de matriz añadiendo un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales casos son por ejemplo cuando el propio polímero empleado por sí mismo tiene las propiedades deseadas con respecto a la difusión del agua y la disolución del polímero.

En la sección experimental en el presente documento se proporcionan ejemplos que muestran que ha sido posible obtener la liberación de orden cero deseada cuando se han incorporado excipientes farmacéuticamente aceptables en la composición de matriz.

Sin limitarse a ninguna teoría se contempla que en aquellos casos en los que se emplea un opioide insoluble o ligeramente insoluble entonces puede ser necesario sortear el efecto del principio activo (con respecto a la difusión y/o la disolución de la composición de matriz) añadiendo un excipiente farmacéuticamente aceptable muy soluble. Por consiguiente, se contempla que cuando el al menos un opioide tiene una solubilidad de como máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,05 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 0,001 mg/ml en agua a temperatura ambiente entonces el excipiente farmacéuticamente aceptable, si está presente, tiene normalmente una solubilidad de al menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo al menos aproximadamente 3 mg/ml, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 25 mg/ml o al menos aproximadamente 50 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

Viceversa, se contempla que en aquellos casos en los que se emplea un opioide muy soluble entonces puede ser necesario sortear el efecto del principio activo (con respecto a la difusión y/o la disolución de la composición de matriz) añadiendo un excipiente farmacéuticamente aceptable insoluble o ligeramente insoluble. Por consiguiente, se contempla que cuando el al menos un principio terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 20 mg/ml, al menos aproximadamente 50 mg/ml o al menos aproximadamente 100 mg/ml en agua a temperatura ambiente, entonces los excipientes farmacéuticamente aceptables tienen normalmente una solubilidad de como máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,05 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 0,001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.

Sin embargo, puede haber situaciones, en las que también puede ser adecuado incorporar sustancias solubles en agua (y/o sustancias insolubles en agua) como DDA independientemente de la solubilidad del principio activo.

Además, en aquellos casos en los que el principio activo empleado tiene una baja solubilidad en medio ácido, se contempla que se emplea una base orgánica o inorgánica o sustancia que tiene una reacción alcalina en entorno acuoso como DDA.

De manera análoga, en aquellos casos en los que el principio activo empleado tiene una baja solubilidad en medio alcalino, se contempla que se emplea un ácido orgánico o inorgánico o sustancia que tiene una reacción ácida en entorno acuoso como DDA.

Sin embargo, otros factores distintos de la solubilidad en agua desempeñan un papel en el proceso de erosión y por tanto puede haber situaciones en las que tales factores dominan el factor de solubilidad y entonces las combinaciones facilitadas anteriormente pueden ser de importancia menor.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables (DDA) adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, bases o ácidos orgánicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa.

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

10 Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético/ácido etanoico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico y ácido pirúvico.

15 Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tal como orto y meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Los ejemplos de compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.

20 Ejemplos de bases orgánicas son p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2-ciclohexenona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilenamina, tris(hidroxiometil)aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina, hidrazina.

25 Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen óxido de aluminio tal como, por ejemplo, óxido de aluminio trihidratado, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH y similares.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un ácido orgánico son por ejemplo una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como, por ejemplo fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, etc., fosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, etc., fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, etc., sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc., acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, etc.

Una sal inorgánica adecuada para su uso en una composición de matriz de la invención es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, etc.

40 Ejemplos de tales excipientes son glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, inositol, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, fructosa, lactosa, sacarosa, y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa tales como, por ejemplo celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, amilopectina, pectina, almidón, almidón de sodio, etc., caolín, bentonita, goma arábiga, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrosa, melaza, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, Veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, croscarmelosa, gomas, agar, etc.

50 *Otros componentes en la composición de matriz*

La composición de matriz también puede contener otros excipientes como, por ejemplo con el fin de mejorar las propiedades técnicas de la composición de matriz de modo que pueda ser más fácil de producir o con el fin de mejorar la estabilidad de la composición.

55 Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para su uso en una composición de matriz de la invención puede seleccionarse del grupo que consiste en cargas, diluyentes, disgregantes, deslizantes, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes que aumentan o disminuyen la solubilidad, agentes osmóticamente activos y disolventes.

60 Los excipientes adecuados incluyen excipientes en comprimidos o cápsulas convencionales. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa o sacarosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, sorbitol, inositol o mezclas de los mismos; aglutinantes tales como goma arábiga, alginato de sodio, almidón, gelatina, sacáridos (incluyendo glucosa, sacarosa, dextrosa y lactosa), melaza, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, Veegum,

65

arabinogalactano de alerce, polietilenglicoles, etilcelulosa, agua, alcoholes, ceras, polivinilpirrolidona tal como, por ejemplo, PVP K90 (puede usarse para mejorar el mezclado del polímero con los demás componentes) o mezclas de los mismos; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, cloruro de sodio, leucina, Carbowax 4000, laurilsulfato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y mezclas de los mismos, disgregantes tales como almidones, arcillas, derivados de celulosa incluyendo croscarmelosa, gomas, alginatos, diversas combinaciones de hidrogenocarbonatos con ácidos débiles (por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio/ácido tartárico o ácido cítrico), crospovidona, glicolato sódico de almidón, agar, resinas de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, Veegum HV, esponja natural, bentonita o mezclas de los mismos; disolventes volátiles tales como alcoholes, incluyendo alcoholes acuosos, bencina de petróleo, acetona, éter o mezclas de los mismos; plastificantes tales como sorbitol y glicerina; y otros tales como manteca de cacao, polietilenglicoles o poli(óxidos de etileno), por ejemplo con un peso molecular de aproximadamente 1.000-500.000 daltons, de manera normal aproximadamente 1.000-100.000 daltons, más normalmente 1.000-50.000 daltons, de manera especial aproximadamente 1.000-10.000 daltons, en particular aproximadamente 1.500-5.000 daltons, y mezclas de los mismos, aceites vegetales hidrogenados, gelatina glicerizada o mezclas de los mismos.

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

Además, la composición de matriz puede comprender uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes, con el fin de proporcionar una preparación elegante y agradable al paladar. Ejemplos de agentes colorantes son tintes FD&C solubles en agua y mezclas de los mismos con lacas y azúcares de compresión directa correspondientes tales como Di-Pac de Amstar. Además, pueden añadirse inhibidores de migración del tinte coloreado tales como tragacanto, goma arábiga o talco de atapulgita. Los ejemplos específicos incluyen carbonato de calcio, óxido de cromo-cobalto-aluminio, ferrocianuro férrico, óxido férrico, citrato de hierro y amonio, óxido de hierro (III) hidratado, óxidos de hierro, carbonato de magnesio, dióxido de titanio.

Ejemplos de cargas adecuadas son también dextrina, sucralfato, hidroxapatita de calcio, fosfatos de calcio y sales de ácidos grasos tales como estearato de magnesio.

Puede añadirse la carga en una cantidad tal que la combinación de la carga y el principio activo comprende hasta aproximadamente el 60%, normalmente hasta aproximadamente el 50%, en peso de la primera composición.

Con el fin de ablandar el sistema portador, puede incorporarse un plastificante en la composición. Un plastificante adecuado se selecciona del grupo que consiste en ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ésteres y ácidos grasos; alcoholes grasos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados incluyendo glicérido de algodón hidrogenado acetilado y glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilado; citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, salicilato de dipropilenglicol-glicerina, cocoato de glicerilo, monoglicéridos mono y diacetilados, nitrobenzeno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo, ftalato de diocilo; sorbitol, tricitrato de sorbitol-glicerilo; octaacetato de sacarosa; succinato de α -tocoferil-polietilenglicol, ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ésteres y ácidos grasos; alcoholes grasos; y aceites vegetales, alcoholes grasos incluyendo alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y alcohol miristílico; abietato de metilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, adipato de diisooctilo, oleato de amilo, ricinoleato de butilo, benzoato de bencilo, ésteres de butilo y glicol de ácidos grasos, carbonato de butildiglicol, oleato de butilo, estearato de butilo, adipato de di(beta-metoxietilo), sebacato de dibutilo, tartrato de dibutilo, adipato de diisobutilo, adipato de dihexilo, trietilenglicol-di(beta-butirato de etilo), polietilenglicol-di(2-hexoato de etilo), monolaurato de dietilenglicol, éster de polietileno monomérico, éster metílico hidrogenado de colofonia, oleato de metoxietilo, estearato de butoxietilo, glicolato de butil-ftalil-butilo, tributirato de glicerol, dipelargonato de trietilenglicol, beta-(p-terc-amilfenoxi)etanol, beta(p-terc-butilfenoxi)etanol, acetato de beta-(p-terc-butilfenoxietilo), bis(beta-p-terc-butilfenoxidietil) éter, alcanfor, Cumar W-1, Cumar MH-1, Cumar V-1, ftalato de diamilo, (diamilfenoxi)etanol, óxido de difenilo, alcohol hidroabietílico técnico, becolin, hexaclorhidrato de benceno, Clorafin 40, Piccolastic A-5, Piccalastic A-25, Flexol B-400, alfa-metil alfa-fenil éter de glicerol, naftaleno clorado, HB-40, ftalato de monoamilo, Nevillac 10 o-nitrodifenilo y Paracril 26.

Los agentes antioxidantes preferidos incluyen TPG por ejemplo en forma de TPGS debido a las propiedades tensioactivas, BHA, BHT, t-butil-hidroquinona, ascorbato de calcio, ácido gálico, hidroquinona, maltol, galato de octilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tocoferol y derivados de los mismos, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido ascórbico. Otros antioxidantes incluyen fósforo trivalente como por ejemplo fosfito, antioxidantes fenólicos, hidroxilaminas, lactonas tales como benzofuranonas sustituidas. Fenoles impedidos, tiosinergistas y/o aminas impedidas son útiles para la estabilidad a largo plazo para polímeros, mientras que los siguientes antioxidantes son adecuados para su uso también en una situación en la que se somete el principio activo a oxidación: ácidos (ácido ascórbico, ácido eritórbito, ácido etidróico, ácido gálico, ácido hipofosforoso, ácido nordihidroguayarático, ácido propiónico, etc.), fenoles (por ejemplo BHA, BHT, t-butil-hidroquinona, galato de dodecilo, galato de octilo, 1,3,5-

trihidroxibenceno), sales orgánicas e inorgánicas (ascorbato de calcio, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio), ésteres (ascorbato de calcio, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de dimiristilo, tioldipropionato de diestearilo), piranona (maltol), y vitamina E (tocoferol, D- α -tocoferol, DL- α -tocoferol, acetato de tocoferilo, acetato de d- α -tocoferilo, acetato de dl- α -tocoferilo). Sin embargo, pueden usarse otros agentes antioxidantes conocidos en la técnica según la presente invención.

Liberación dependiente del pH

En algunas situaciones puede ser conveniente que la composición libere el principio activo de manera dependiente del pH. Tal como se describe en por ejemplo el documento WO 99/51208 puede obtenerse una liberación dependiente del pH mediante inclusión de un denominado modificador de la velocidad de liberación. El modificador de la velocidad de liberación se selecciona preferiblemente de materiales usados convencionalmente en la industria farmacéutica para producir recubrimientos entéricos. Se conocen en la técnica varios tipos diferentes de compuestos adecuados para su uso como recubrimientos entéricos; véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^ª edición, 1990. Los modificadores de la liberación pueden seleccionarse en particular de una de tres clases generales, concretamente derivados de celulosa, polímeros de ácido metacrílico y compuestos de gelatina modificada. Los modificadores de la liberación preferidos incluyen ftalato-acetato de celulosa, poli(ftalato-acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, así como copolímeros de ácido metacrílico. Los compuestos de gelatina modificada incluyen gelatina tratada con por ejemplo formaldehído o glutaraldehído.

Ejemplos de polímeros disponibles comercialmente adecuados como modificadores de la liberación son EUDRAGIT[®] L y EUDRAGIT[®] S, disponibles de Röhm GmbH, Alemania, y agentes de recubrimiento entérico disponibles de Shin-Etsu Chemical Co., Japón. El modificador de la liberación normalmente estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,1-10%, basada en el peso de la matriz, preferiblemente de aproximadamente el 0,5-4%, por ejemplo aproximadamente el 1-3%, tal como aproximadamente el 1,5-2,0%. Si se desea, puede usarse una mezcla adecuada de más de un modificador de la liberación con el fin de obtener un perfil de liberación deseado en cualquier composición dada.

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

Recubrimiento

Por tanto la composición farmacéutica puede tener la forma de una varilla cilíndrica por ejemplo que tiene uno o dos extremos de forma cónica, que está dotada de un recubrimiento, que es sustancialmente insoluble en e impermeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido, teniendo el recubrimiento una abertura en uno o ambos extremos. Polímeros útiles como recubrimientos son preferiblemente aquellos que son posibles de procesar mediante extrusión, disolución o en forma de una dispersión. Los más preferidos son aquellos, que están disponibles en calidad alimentaria o en calidad farmacéutica. Ejemplos de tales polímeros son acetato de celulosa, poliamida, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno-poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), caucho de silicona, látex, polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, teflón, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos, copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo (EVA), estireno-butadieno-estireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

El recubrimiento también puede ser un recubrimiento que es sustancialmente soluble en y permeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido siempre que el recubrimiento se disuelva de modo mucho más lento que la composición de matriz de manera que el recubrimiento permanezca intacto hasta que la matriz se haya erosionado y liberado el principio activo. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen polioles tal como se describe en el presente documento.

El recubrimiento puede comprender además cualquiera de los materiales de matriz mencionados anteriormente en una forma que se erosiona a una velocidad sustancialmente más lenta que el resto de la matriz. Por tanto el recubrimiento puede comprender una matriz de uno o más polímeros cristalinos sustancialmente solubles en agua y, opcionalmente, un emulsionante no iónico, siendo el recubrimiento uno que se erosiona en la fase acuosa a una velocidad sustancialmente más lenta que la composición de matriz que comprende el principio activo, por lo cual se expone un área sustancialmente constante de la composición de matriz que comprende el principio activo durante la erosión de la composición de matriz, y por lo cual el recubrimiento se erosiona sustancialmente tras la erosión de la composición de matriz que comprende el principio activo. Se diseñará un recubrimiento de ese tipo de modo que su velocidad de erosión longitudinal sea sustancialmente la misma que la velocidad de erosión longitudinal de la matriz, por lo cual la matriz y el recubrimiento se erosionarán longitudinalmente hacia el centro de la composición a sustancialmente la misma velocidad. Por tanto, cuando la composición de matriz se haya erosionado completamente por el medio acuoso, el recubrimiento también se erosionará de manera sustancialmente completa. Una composición de matriz que tiene un recubrimiento de ese tipo tiene la ventaja obvia de estar completamente biodegradada tras la liberación del principio activo. Un recubrimiento de este tipo será normalmente una combinación de un polietilenglicol y una mezcla de, por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol 400 u otro

emulsionante no iónico, y también puede incluir una carga. Se determinará el contenido de la mezcla de emulsionantes no iónicos y la carga en el recubrimiento en cada caso particular según las características, por ejemplo tamaño y velocidad de erosión, de la matriz que comprende el principio activo.

5 En una realización de la invención, el recubrimiento es uno que se disgrega o se desmenuza tras la erosión de la matriz. Un recubrimiento de ese tipo permanecerá intacto siempre que se soporte por la matriz que contiene el principio activo, pero carece de la capacidad para permanecer intacto tras la erosión de la matriz, debido a que luego se disgrega o se desmenuza, de modo que no permanecerá por ejemplo en un ser humano o animal durante cualquier cantidad significativa de tiempo tras la erosión completa de la matriz y la liberación del principio activo.

10 El recubrimiento también puede ser un recubrimiento entérico que emplea metacrilatos, un copolímero de metacrilato-galactomanano, etc.

15 En una realización interesante, la composición de liberación controlada de la invención comprende además un recubrimiento que tiene al menos una abertura que expone al menos una superficie de la matriz, siendo el recubrimiento uno que se desmenuza y/o se erosiona tras la exposición al medio acuoso a una velocidad que es igual a o más lenta que la velocidad a la que la matriz se erosiona en el medio acuoso, permitiendo la exposición de dicha superficie de la matriz al medio acuoso que va a controlarse. Se describen recubrimientos de ese tipo en el documento WO 95/22962, al que se hace referencia y que se incorpora en el presente documento como referencia. Estos recubrimientos comprenden:

20 (a) un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el que va a usarse la composición, por ejemplo una etilcelulosa tal como etilcelulosa que tiene un contenido en etoxilo en el intervalo del 44,5-52,5%, o acetato de celulosa, propionato de celulosa o nitrato de celulosa;

y al menos uno de:

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

35 (c) un plastificante, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ésteres y ácidos grasos de los mismos con polietilenglicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y éteres de los mismos con polietilenglicol, glicerina o azúcares; y aceites vegetales; o un tensioactivo no iónico; y

40 (d) una carga, por ejemplo seleccionada de excipientes en comprimidos o cápsulas convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes.

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

50 El uso de un plastificante a menudo será deseable con el fin de mejorar la procesabilidad de la etilcelulosa o del primer derivado de celulosa. El plastificante también puede ser un tensioactivo no iónico, por ejemplo un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos diacetilados, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, ésteres de macrogol, estearato de macrogol 400, estearato de macrogol 2000, estearato de polioxietileno 50, éteres de macrogol, cetomacrogol 1000, lauromacrogoles, nonoxinoles, octocinoles, tiloxapol, poloxámeros, poli(alcoholes vinílicos), polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano y ésteres de sacarosa; nitrobenzoceno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo, ftalato de dioctilo.

60 Otros plastificantes adecuados aparecen a partir del documento EP-B-0 746 310 al que se hace referencia.

Composición farmacéutica

65 Tal como se mencionó anteriormente una composición farmacéutica según la invención es una composición de matriz recubierta de la cual se libera el principio activo mediante un mecanismo de liberación de orden cero.

Una composición según la invención que contiene una sustancia farmacológica es normalmente para la administración oral y puede estar en forma de un comprimido o una cápsula o en forma de una forma de dosificación de múltiples unidades. Debido a la posibilidad de controlar la velocidad de liberación del principio activo, la composición puede estar adaptada para la administración oral 1-6 veces al día, normalmente 1-4 veces al día tal como 1-3 veces, 1-2 veces o 1 vez al día. La tecnología también puede proporcionar composiciones para la administración sólo una o dos veces al día. En el presente contexto el término "una vez al día" pretende significar que sólo es necesario administrar la composición farmacéutica una vez al día con el fin de obtener una respuesta terapéutica y/o profiláctica adecuada; sin embargo, cualquier administración puede comprender coadministración de más de una unidad de dosificación, tal como, por ejemplo 2-4 unidades de dosificación si no puede formularse la cantidad de principio activo requerida en sólo una composición o si se prefiere una composición de un tamaño menor.

La dosificación del principio activo depende de la sustancia particular, la edad, el peso, el estado, etc. del ser humano o animal que se tratará con la composición, etc. Un experto en la técnica conoce bien todos de tales factores.

Se provoca la liberación controlada del principio activo mediante erosión a una velocidad sustancialmente constante de una superficie o superficies de la composición

La velocidad a la que se libera el principio activo de la matriz es una velocidad predeterminada, es decir una velocidad que es controlable a lo largo de un determinado periodo de tiempo. La velocidad de liberación requerida en cada caso particular puede depender entre otras cosas de la cantidad de principio activo que va a liberarse para ejercer el efecto deseado, así como de la dosificación global del principio activo contenido en la matriz. Por tanto puede seleccionarse la sustancia de la que se compone la matriz y la distribución del principio activo en la matriz según uno o más de estos criterios para garantizar el nivel de liberación deseado del principio activo.

Debido a la liberación controlada del principio activo que puede obtenerse a partir de la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una velocidad de liberación sustancialmente constante del principio activo a lo largo de un periodo de tiempo específico, correspondiente a la dosificación necesaria para el tratamiento en cuestión, de modo que puede prescindirse de la adherencia a un régimen de dosificación estricto, por ejemplo que requiera la administración de un fármaco a intervalos fijos hasta varias veces al día.

Además, es posible incluir dos o más principios activos diferentes en la composición farmacéutica de la invención, y pueden adaptarse los dos o más principios activos diferentes para liberarse a diferentes concentraciones y/o intervalos, haciendo de ese modo más fácil para los pacientes seguir un régimen prescrito.

Una ventaja adicional de una composición farmacéutica de la invención, en comparación con otras composiciones de liberación controlada conocidas, es que puede producirse mediante métodos relativamente sencillos y económicos.

Además, una composición farmacéutica según la invención permite la incorporación de altas concentraciones del principio activo en relación con el tamaño del sistema de administración. Esto es obviamente una gran ventaja, notablemente cuando va a usarse la composición para la administración de un principio terapéutico, profiláctica y/o diagnósticamente activo, puesto que permite la administración de la cantidad requerida del principio activo sin que el tamaño de la composición sea grande de manera innecesaria. Además, pueden incorporarse fácilmente principios activos poco solubles o insolubles en una composición de la invención. Por tanto puede usarse una composición de la invención para la administración de, por ejemplo, polvos farmacéuticos poco solubles o insolubles que de otro modo pueden ser difíciles de administrar.

Tal como se mencionó anteriormente, la liberación del opioide a partir de la composición farmacéutica corresponde a una liberación sustancialmente de orden cero determinada mediante prueba de disolución *in vitro* según la USP con o sin aplicación de dispositivos de inmersión. La liberación sustancialmente de orden cero se obtiene en un periodo de tiempo de al menos 1 hora tal como, por ejemplo al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas o al menos 5 horas, o en un periodo de tiempo de al menos 5 horas tal como, por ejemplo al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas o al menos 10 horas.

Composiciones de morfina

En la sección experimental en el presente documento se proporcionan ejemplos sobre composiciones adecuadas que contienen morfina, que se basan en el concepto descrito en el presente documento.

En una realización la invención proporciona

una composición farmacéutica para la liberación controlada de morfina o un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de la composición, comprendiendo la composición

una composición de matriz que comprende:

- 5 a) un polímero o una mezcla de polímeros, en la que el polímero comprende un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

10 teniendo la composición la forma de una varilla cilíndrica que tiene uno o dos extremos de forma cónica que está dotada de un recubrimiento, que es sustancialmente insoluble en e impermeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido, teniendo el recubrimiento una abertura en uno o ambos extremos que expone la superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento un polímero seleccionado de poliamida, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno-poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), caucho de silicona, látex, polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, teflón, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos, copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo (EVA), estireno-butadieno-estireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).

Polímeros especialmente adecuados son aquellos del tipo poliol descrito en el presente documento tal como, por ejemplo polietilenglicol, un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros tienen un peso molecular de desde aproximadamente 20.000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 700.000 daltons, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 600.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 500.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 400.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, tal como, por ejemplo aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000 daltons, aproximadamente 75.000 daltons, aproximadamente 100.000 daltons, aproximadamente 150.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 250.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons o aproximadamente 400.000 daltons.

A partir de los ejemplos parece que el empleo de PEO 200.000 conduce a una composición adecuada.

30 También se describen en el presente documento excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tales como, por ejemplo ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, bases o ácidos orgánicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa. El ácido orgánico puede ser un ácido mono, di, oligo o policarboxílico tal como, por ejemplo ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, etc.

35 A partir de los ejemplos parece que el empleo de manitol o una base como óxido de aluminio conduce a una composición adecuada.

40 Por consiguiente, en una realización específica la invención se refiere a una composición farmacéutica en la que la composición de matriz comprende morfina, PEO 200.000 y manitol y/u óxido de aluminio. Las realizaciones preferidas aparecen a partir de los ejemplos, sin embargo los excipientes se usan en general en concentraciones de desde el 0-60%, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 50%, desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 40%, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 30%, tal como desde el 0,2 hasta el 15%, preferible desde el 0,5% hasta el 10%. La cantidad real preferida en la composición para optimizar la función deseada de los excipientes depende de las propiedades de los excipientes individuales.

50 En una realización específica, una composición según la invención está en forma de una dosis unitaria individual en contraposición a una composición de múltiples unidades. Sin embargo, tal como se describe a continuación también es posible proporcionar una composición de múltiples unidades.

Composición de múltiples unidades

55 Además puede usarse la composición farmacéutica según la invención en la preparación de una composición farmacéutica de múltiples unidades, por ejemplo en forma de una cápsula o un comprimido. Una composición farmacéutica de múltiples unidades es una composición, que comprende una multiplicidad de unidades individuales de tal forma que las unidades individuales estarán disponibles tras la disgregación de la composición, normalmente una cápsula o un comprimido, en el estómago de seres humanos o animales que ingieran dicha composición. Por tanto, en este caso, al menos algunas de las unidades individuales en dicha composición farmacéutica de múltiples unidades consistirán en la composición de la invención, siendo las unidades individuales de un tamaño que permite incorporarlas en una composición de este tipo.

Preparación

65 El sistema de administración así como la primera composición de la invención pueden producirse mediante diversos métodos que o bien se conocen en sí mismos en la industria farmacéutica o bien que, por ejemplo, se usan en la

producción de materiales basados en polímeros, dependiendo de la realización deseada y los materiales empleados en la composición en cuestión. Tal como se mencionó anteriormente, una ventaja de la composición según la invención es que puede producirse mediante métodos que son relativamente sencillos y económicos.

5 Una composición farmacéutica puede producirse mediante, por ejemplo, coextrusión del recubrimiento con la composición de matriz y el principio activo, extrusión y recubrimiento por inmersión, moldeo por inyección y recubrimiento por inmersión, o mediante moldeo por inyección o extrusión y recubrimiento del disolvente mediante pulverización o inmersión.

10 Para más detalles se hace referencia a la sección experimental en el presente documento.

Método para controlar la liberación

15 Tal como se mencionó anteriormente la interacción del control de la liberación del principio activo a la luz de la concentración plasmática deseada y las propiedades farmacocinéticas dadas del fármaco es el factor más importante para optimizar el uso clínico de un fármaco. Está claro a partir de los resultados clínicos y la interacción con la liberación altamente controlable demostrada en el presente documento que pueden lograrse formulaciones superiores con la presente tecnología.

20 El control *in vivo* puede describirse fácilmente mediante el % de concentración máxima en diferentes momentos tras la dosificación en un estudio de dosis única. Al vincular la concentración en momentos específicos en relación con la concentración máxima, se excluyen situaciones en las que concentraciones tardías altas son predominantemente una función de eliminación de una concentración máxima alta.

25 Tal como aparece claramente a partir de los resultados anteriores, la formulación según la presente invención demuestra una curva plasmática que puede dar como resultado una curva en estado estacionario sustancialmente constante tras múltiples dosificaciones. Esto se demuestra por el hecho de que el producto según la presente invención demuestra una concentración máxima que es aproximadamente la mitad del 55% del producto de referencia (estudio 3). El tiempo en el que las concentraciones son al menos la mitad de la concentración máxima (C ≥ 50%) es el 80% más largo mediante el producto según la invención tal como se demuestra en el estudio 2 y, además, el tiempo en el que las concentraciones son al menos el 75% del valor máximo es el 92% del tiempo obtenido con el producto de referencia. A partir del estudio 3 se observa que el tiempo en el que la concentración es al menos el 50% de la concentración máxima es más del 100% más largo para la composición según la presente invención.

35 Está claro a partir de estos valores que la liberación del producto según la presente invención no sólo está mucho controlada *in vitro* tal como se demuestra mediante una liberación de orden cero, sino que también demuestra un alto grado de control *in vivo*.

40 Además la concentración al final del intervalo de dosificación correspondiente a la hora 12 para un producto de dos veces al día es en realidad el 15% mayor que para el producto de referencia en el presente estudio. Parece que la formulación también será adecuada para una administración una vez al día ya que la concentración plasmática en la hora 24 es aproximadamente la mitad de la concentración máxima mientras que el producto de referencia en la hora 24 demuestra una concentración inferior al 15% de su concentración máxima.

45 Por consiguiente, la presente invención proporciona un producto que puede obtener una concentración plasmática estable tal como se demuestra mediante parámetros farmacocinéticos de dosis única en los que la concentración 8 horas tras la dosificación es al menos el 40% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos el 50% y más preferido al menos el 60% de la concentración máxima.

50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación en la que la concentración 10 horas tras la dosificación es al menos el 40% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos el 50% y más preferido al menos el 60% de la concentración máxima.

55 En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona una formulación en la que la concentración 12 horas tras la dosificación es al menos el 20% de la concentración máxima obtenida por la dosis, tal como al menos el 30% y más preferido al menos el 35% y más preferido aproximadamente el 40% y aún más preferido al menos el 40% de la concentración máxima.

60 Para un producto de una vez al día en el que se necesita una concentración plasmática sustancial por todo el intervalo de dosificación, es importante que los parámetros farmacocinéticos de dosis única demuestren un alto nivel de control de la liberación de la forma de dosificación tal como se demostró con la presente invención.

65 Por consiguiente también se da a conocer en el presente documento una formulación de una vez al día. Tal formulación de la presente invención es una en la que la concentración plasmática es al menos el 50% de la concentración máxima durante al menos 6 horas, preferible al menos 8 horas, más preferido durante al menos 9

5 horas y aún más preferido durante al menos 10 horas. En una formulación preferida adicional, una concentración de al menos el 20% tal como al menos el 25% y más preferido al menos el 30% está presente en la hora 12 tras la dosificación. Para una formulación una vez al día aún más preferida, la concentración es al menos el 20% tal como al menos el 25% y más preferido al menos el 30% tal como al menos el 35% de la concentración máxima en la hora 18 tras la dosificación y aún más preferido una concentración de al menos el 20% tal como al menos el 25% tal como aproximadamente el 30% de la concentración máxima está presente en la hora 24 tras la dosificación de una dosis única.

10 Se contempla que las concentraciones altas descritas en el presente documento en las horas tardías 8 a 24 mediante una única dosis no son un resultado de un retraso sencillo de la liberación de la formulación, sino que se obtienen con una formulación en la que se alcanza la concentración máxima en el plazo de 1 a 10 horas, tal como en el plazo de 1,5 a 9 horas, más preferido en el plazo de 2 a 8 horas y aún más preferido en el plazo de 1,5 a 7 horas, tal como en el plazo de 2 a 6 horas e incluso más preferido en el plazo de 2,5 a 5 horas desde el momento de la dosificación con el fin de proporcionar al paciente un alivio del dolor suficiente y al mismo tiempo evitar una alta velocidad de absorción que da como resultado un máximo como una curva de concentración plasmática.

15 Tal como se mencionó anteriormente, la invención también se refiere a un método para controlar la liberación de un opioide a partir de una composición farmacéutica. Para este fin todos los detalles y particulares descritos anteriormente bajo el aspecto de la composición se aplican cambiando lo que se deba cambiar al aspecto del método y a otros aspectos de la invención.

La invención se ilustra adicionalmente en las siguientes figuras y ejemplos no limitativos.

25 La figura 1A es un soporte de lecho adecuado para su uso cuando se determina la velocidad de disolución y difusión. Un tapón a la derecha sella el soporte de lecho, y la capa de hinchamiento se forma en el lado izquierdo sobre el lecho.

30 La figura 1B es una forma cónica adecuada para una composición de opioide. Valores adecuados son por ejemplo $a = 3$ mm, $b = 4,5$ mm, $c = 1,5$ mm y $d = 9$ mm; $a = 3$ mm, $b = 4,6$ mm, $c = 2$ mm y $d = 9$ mm; $a = 2,3$ mm, $b = 5,3$ mm, $c = 1,5$ mm y $d = 7,5$ mm; o $a = 3,4$ mm, $b = 5,1$ mm, $c = 2$ mm y $d = 7,5$ mm.

La figura 2 es el perfil de disolución de la composición del ejemplo 1.

35 La figura 3 (1A, 1 B, 2A y 2B) muestra los perfiles de disolución de las composiciones del ejemplo 2.

La figura 4 muestra el perfil de concentración plasmática frente a tiempo para el estudio clínico en voluntarios sanos indicado en el ejemplo 3.

40 La figura 5 muestra el perfil de concentración plasmática frente a tiempo para el estudio clínico en la fase II notificado en el ejemplo 3.

45 La figura 6 muestra un diagrama calorimétrico diferencial de barrido de un producto de liberación controlada según la invención que comprende el 17,5% de sulfato de morfina. El diagrama demuestra que no se detecta morfina cristalina por el método.

La figura 7 muestra una curva de disolución del lote método de cesta del lote 03-0005-66, rpm 100, tampón de pH 6,8, siendo la formulación un cono 1 según la tabla A. El tiempo de disolución es de 473 minutos para las dos curvas superiores.

50 La curva de disolución demuestra un aumento en la liberación en el tiempo correspondiente al tiempo en el que la erosión ha pasado el área del cono (2 formulaciones no se movieron regularmente y se descartaron; lo mismo se aplica a varios de los demás diagramas de disolución).

55 La figura 8 muestra la misma formulación que en la figura 7, sin embargo la disolución es el método de paleta, rpm 100, mismo tampón de medio de pH 6,8. El tiempo de disolución es de 578 minutos.

La figura 9 muestra lo mismo que la figura 8 excepto que la velocidad de rotación es de 50 rpm. El tiempo de disolución es de 573 minutos.

60 La figura 10 muestra una curva de disolución del método de cesta del lote 03-0003-66, rpm 50, tampón de medio de pH 6,8, la formulación es un cono 2 según la tabla A. El tiempo de disolución es de 594 minutos.

65 La figura 11 muestra una curva de disolución del método de cesta del lote 03-0003-66, rpm 50, tampón de medio de pH 6,8, la formulación que es un cono 3 según la tabla A. El tiempo de disolución es de 582 minutos.

La figura 12 muestra una curva de disolución del método de cesta del lote 03-0003-66, rpm 50, tampón de medio de pH 6,8, la formulación que es un cono 4 según la tabla A. El tiempo de disolución es de 613 minutos.

5 La figura 13 muestra una curva de disolución del método de cesta del lote 03-0025-66, rpm 100, tampón de medio de pH 6,8, la formulación que es un cono 1 según la tabla A. El tiempo de disolución es de 495 minutos.

La figura 14 muestra una curva de disolución del método de cesta del lote 03-0026-66, rpm 50, tampón de medio de pH 6,8, la formulación es de 9 mm de largo sin cono y 150 mm². El tiempo de disolución es de 534 minutos.

10 La figura 15 muestra las curvas de disolución para los conos 1-4 junto con una formulación redonda de 9 mm mediante el uso de dispositivos de inmersión en la prueba de disolución, tal como el uso de CAPWHT-02, un dispositivo de inmersión recubierto espiral de 0,900,37 pulgadas de capacidad. El dispositivo de inmersión se bloquea a la formulación mediante el uso de un alambre. 50 rpm y tampón de pH 6,8

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

20 La figura 17 muestra un gráfico XY lineal de las curvas de concentración plasmática de morfina media frente al tiempo para el estudio 3 tras una única dosis de 1 x 30 mg de sulfato de morfina Egalet[®] (formulación de prueba de liberación controlada (A), lote 03-0062-066, forma de cono 5 con alimentación y en ayunas), o una única dosis de 1 x 30 mg de comprimido MST Continus[®] (formulación de referencia (B)).

25 La figura 18 muestra la concentración de morfina plasmática estacionaria media normalizada a partir de una dosis de Kadian[®] disponible comercialmente (una vez al día) y una dosis equivalente de un comprimido de morfina de liberación controlada, 12 horas administrado dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas se normalizan a 100 mg cada 24 horas, (n=24). La fuente de la curva es la etiqueta del producto comercial Kadian[®].

30 La figura 19 muestra un perfil de disolución de 50 rpm, tampón de pH 6,8 para un lote similar al de la figura 15, una formulación redonda de 9 mm sin cono. El dispositivo de inmersión es un CAPWHT-02.

35 La figura 20 muestra la disolución desde el nivel inicial y la estabilidad a los 3 meses del lote usado en el estudio clínico 2, 03-0005-066 Cav. 1. A partir de la curva de nivel inicial se definen las siguientes velocidades de liberación: % liberado; tiempo en min; velocidad de liberación en min/%: 21%; 135 min; velocidad = 6,428571 – 42%; 255 min; velocidad = 6,071429 – 62%; 375 min; velocidad = 6,048387 – 81%; 465 min; velocidad = 5,740741. Liberación total de 570 minutos, correspondiente a 9,5 horas (disolución sin el uso de dispositivos de inmersión).

40 La figura 21 muestra la disolución para el lote 03-0067-066 (cono 5) similar al lote 03-0062-066 (estudio 3) con dispositivos de inmersión CAPWHT-02; el tiempo medio de disolución (100%) es de 458 min correspondiente a 7,6 horas.

Métodos

45 Estudios de difusión/disolución

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

50 Una composición según la invención tiene propiedades que garantizan que la velocidad de difusión del agua en la matriz polimérica corresponde sustancialmente a la velocidad de disolución de la composición de matriz polimérica en el medio acuoso. A continuación se proporciona un método sencillo para someter a prueba estas condiciones.

55 Los polímeros que son adecuados para su uso según la presente invención y que son suficientemente hidrófilos son solubles en agua. Cuando se ponen en contacto con el agua, un frente de agua en avance nítido divide la matriz intacta y no penetrada a partir de un frente hinchado. En condiciones estacionarias, se forma una capa superficial de grosor constante por el polímero hinchado y por una alta concentración de polímero en disolución.

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

65 El lapso de tiempo hasta que se alcanza el estado casi estacionario se denomina tiempo de hinchamiento. En el estado estacionario, la velocidad de disolución es constante y puede definirse igualmente o bien por la velocidad del frente en retracción del polímero o bien por la velocidad del frente que separa el penetrado puro y la subcapa en disolución por el líquido. Por tanto, se sincronizan ambos frentes.

Quando la velocidad de disolución iguala la velocidad de penetración (es decir la velocidad de difusión) debe observarse una capa superficial de grosor constante. La evolución de la capa en disolución durante el acondicionamiento con agua debe reflejar las diferentes características de disolución de los materiales empleados. El grosor de la capa superficial se mide en función del tiempo.

Con el fin de medir las velocidades de difusión del agua, pueden prepararse muestras en forma de lechos que se ajustan al soporte de la muestra (por ejemplo 2 mm, 4 mm, 6 mm, 7,5 mm y 12 mm de largo y preferible con la misma forma y volumen que la unidad de dosificación deseada). Se prepara el soporte de la muestra mediante vidrio translúcido en una forma tubular y con marcas perceptibles indicadas con una distancia específica.

La prueba se realiza tal como sigue: Colocar 1 lecho incorporado en el tubo de vidrio en un recipiente, opcionalmente con un tinte soluble en agua (por ejemplo Cu^{2+}), y se coloca el tubo de vidrio/lecho en un aparato de disolución por ejemplo según la monografía: USP 24, página 1941-1950, que se incorpora en el presente documento como referencia (véase la figura 1A). Al emplear el método de la USP, es posible determinar la velocidad de difusión así como la velocidad de disolución en el mismo experimento. Los iones de cobre son de color azul de modo que pueden detectarse visualmente y debido a la escala métrica en el tubo, puede calcularse la velocidad de difusión (la unidad es longitud/tiempo). Se determina la velocidad de disolución determinando la cantidad de sustancia (por ejemplo principio activo) liberada y determinando al mismo tiempo la longitud de la composición de matriz que se ha erosionado. Por tanto, la velocidad de disolución también está en unidades de longitud/ tiempo. Puesto que puede obtenerse fácilmente el perfil de disolución a partir de los datos medidos, un medio sencillo para la determinación de si la liberación sigue el orden cero es investigar el perfil de disolución y observar si está presente la linealidad.

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

Quando la velocidad de disolución iguala la velocidad de penetración se observa una capa superficial de grosor constante. Las capas en disolución diferentes en diferentes matrices obtenidas durante el contacto con el agua reflejan las diferentes características de disolución de la matriz. Entonces se compara el grosor de la capa superficial en función del tiempo. Puede seleccionarse el medio acuoso específico individualmente.

Prueba de disolución

Se realizaron pruebas de disolución según la USP 24, NF 19, (711), disolución, aparato 2 equipado con una paleta. El medio de disolución fue ácido clorhídrico 0,1 N durante los primeros 120 min, que luego se substituyó por una disolución tampón de pH 6,8. El volumen del medio de disolución fue de 1000 ml y la velocidad de rotación de la paleta fue de 120 rpm durante los primeros 120 min y luego 50 rpm. Se retiraron las muestras a intervalos de tiempo adecuados y se analizaron para determinar el contenido de opioide por medio de espectrometría UV a una longitud de onda de 284 nm.

Ejemplos

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

Preparación de la composición de matriz

Se carga una cantidad exacta del polímero (es decir en los ejemplos a continuación: el poli(óxido de etileno)) en una mezcladora MTI seguido por una cantidad exacta del principio activo y del/de los excipiente(s) farmacéuticamente aceptables(s), si hay alguno. Se realiza el mezclado a 2000/1800 rpm y en un periodo de tiempo de desde 8 min hasta 20 min. Al inicio del mezclado la temperatura es de aproximadamente 19°C y la temperatura final de la mezcla es de aproximadamente 40-48°C. Entonces se deja que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente y está lista para alimentarse a una máquina de moldeo por inyección.

Quando se incluye TPGS en la composición, se mezclan previamente TPGS y PEO añadiendo TPGS fundido a PEO seguido por el mezclado en un almirez con mano de almirez y cartas de juego.

Preparación de la composición de recubrimiento

Se preparó la composición de recubrimiento añadiendo en primer lugar la etilcelulosa, luego alcohol cetosteárico, y finalmente el dióxido de titanio a una mezcladora MTI a una temperatura de aproximadamente 21°C. Tras el mezclado durante casi 9 min a 1000 rpm (I: 0,9 A) se detuvo la mezcladora (temperatura de aproximadamente 46°C) y se incorporó el material adherido manualmente a la mezcla. Se dejó que la mezcla se enfriara durante aproximadamente 10 minutos. Entonces se finaliza el mezclado con una mezcla de alta velocidad corta con el fin de minimizar la formación de grumos. Entonces se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, después de lo cual tenía una consistencia adecuada para alimentarse a una máquina de moldeo por inyección.

Ejemplo de composición de recubrimiento

Lote: 58-014-01-013

%	Lote	Material	cantidad (g)	Peso (g)	etapa
79	991207-A	Ethocel	632	632	1
20	990426-B	Alcohol cetilestearílico	160	160,1	2
1	97051301	TiO ₂	8	8,0	3
100		total	800	800,1	

5

Pueden prepararse las unidades de dosificación finales según dos métodos diferentes.

En un método, el recubrimiento y la matriz se moldean individualmente seguido por una incorporación manual del lecho de matriz moldeado en el recubrimiento moldeado. La máquina de moldeo usada es una Arburg Allrounder 220 S 250/60.

En el segundo método, el recubrimiento y la matriz se moldean en un proceso en el que se moldea el recubrimiento en una primera etapa y se moldea la matriz directamente en el recubrimiento en una segunda etapa. La máquina de moldeo usada es Arburg Allrounder 420 V 800-60/35.

15

Ejemplos

Ejemplo 1

20 Preparación de una composición de liberación controlada que contiene morfina según la invención

Se preparó una composición (n.º de lote 01-0112-066) según la invención a partir de los siguientes componentes:

Matriz

Poli(óxido de etileno) 200.000 83,5% p/p
Sulfato de morfina 16,5% p/p

25 Se prepararon el recubrimiento y la matriz tal como se describió anteriormente. La composición tenía 9 mm de largo y tenía superficies elípticas formadas.

Se sometió la composición a la prueba de disolución descrita anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	% p/p de liberación de sulfato de morfina de la composición
1	19,48
2	33,64
3	44,22
4	55,59
5	70,11
6	80,70
7	91,30
8	96,65

30

También se muestra el resultado en la figura 2 y la liberación corresponde a una liberación de orden cero.

Ejemplo 2

35 Preparación de composiciones que contienen morfina según la invención

En la tabla a continuación se proporcionan detalles sobre la composición de 4 diferentes composiciones de morfina. El contenido de sulfato de morfina en todas las composiciones corresponde a 30 mg de sulfato de morfina. Los volúmenes de las diferentes composiciones eran los mismos, mientras que el diámetro de las superficies de extremo abierto varió.

40

N.º	Longitud/mm	Composición (% p/p)				
		PEO 200.000	Sulfato de morfina	TPGS	AlO ₂ , 3H ₂ O	Manitol
1B	7,5; elipse ^a	76,5	18,7	2,5	2,3	
2B	12; redonda ^b	68,7	18,7	2,6		10,0
2A	9; redonda ^c	69,9	17,5	2,6		10,0
1A	9; redonda ^d	77,3	17,9	2,5	2,4	

^a 150 mm³/20 mm²

^b 137 mm³/diámetro de 5 mm

^c 150 mm³/16,67 mm²

5 ^d 150 mm³/16,67 mm²

Por consiguiente, realizaciones interesantes según la invención son composiciones que comprenden

10 i) Morfina (por ejemplo como sulfato de morfina) al 10-30% p/p tal como, por ejemplo, desde el 15 hasta el 25% p/p o desde el 15 hasta el 20% p/p,

15 ii) PEO 200.000 al 50-90% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 70 hasta aproximadamente el 85% p/p o desde aproximadamente el 75 hasta aproximadamente el 80% p/p,

iii) TPGS al 0-5% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 1,5 hasta aproximadamente el 3% p/p,

20 iv) óxido de aluminio al 0-5% p/p tal como, por ejemplo desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 3% p/p, y

v) manitol al 0-20% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 15% p/p.

Todas las composiciones demostraron 6 meses de estabilidad acelerada a 40°C/75% de HR y 12 meses de estabilidad a 25°C/75% de HR. En todas las composiciones cada impureza individual está abajo del 0,1% p/p.

25 A continuación se proporcionan los datos para los perfiles de disolución de cada composición:

Composición 2A (véase la figura 3-2A):

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0,0	0,36	
1,0	23,45	20,0
2,0	41,3	35,2
3,0	59,5	50,7
4,0	75,93	64,7
5,0	90,83	77,4
6,0	107,34	91,5
6,5	113,26	96,6
7,0	116,67	99,4
7,5	117,24	100
8,0	117,28	100

30

Composición 2B (véase la figura 3-2B)

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0,0	-0,48	
1,0	19,22	16,9
2,0	34,44	30,0
3,0	44,3	39,0
4,0	55,52	48,8
5,0	66,13	58,2
6,0	76,93	67,7
7,0	87,19	76,7
8,0	98,11	86,3
9,0	109,04	96,0
9,5	111,26	97,8
10,0	112,63	99,1
10,5	113,48	100
11,0	113,66	100

Composición 1 B (véase la figura 3-1B)

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0,0	-0,47	
1,0	30,15	23,7
2,0	55,72	43,9
3,0	77,54	61,1
4,0	97,55	76,8
5,0	117,57	92,6
5,5	124,77	98,2
6,0	126,89	100
6,5	126,93	100

Composición 1A (véase la figura 3-1A)

5

Tiempo/h	% de principio activo disuelto	
0,0	-0,423	
1,0	23,17	19,3
2,0	40,47	33,8
3,0	53,27	44,4
4,0	67,13	56,0
5,0	80,67	67,3
6,0	101,23	84,4
7,0	108,16	90,2
7,5	114,53	95,6
8,0	119,78	100

Los resultados muestran que el uso de manitol u óxido de aluminio como DDA conduce a la liberación de orden cero de sulfato de morfina deseada a partir de una composición según la invención. Se sometieron las composiciones mencionadas anteriormente a un estudio clínico. Se notifica el estudio clínico en el siguiente ejemplo.

10

Ejemplo 3

Un estudio piloto farmacocinético, cruzado, aleatorizado, de dosis única con cuatro composiciones diferentes de morfina según la invención

15

Los objetivos eran estudiar la farmacocinética de la morfina tras la administración de cuatro composiciones de morfina diferentes según la invención. Las composiciones tenían diferentes formas y tamaños y los DDA empleados con el fin de permitir un perfil de disolución de orden cero eran diferentes (manitol y óxido de aluminio, respectivamente).

20

Se incluyeron 16 voluntarios masculinos sanos de 20 a 40 años de edad que habían dado su consentimiento informado por escrito en el estudio.

25

Se seleccionaron los voluntarios hasta tres semanas antes del inicio. Se administró el primer tratamiento en la visita inicial y se administró el segundo tratamiento tras 2 semanas de lavado. Las visitas de seguimiento tuvieron lugar 30 días tras el segundo periodo del estudio.

30

Las composiciones sometidas a pruebas fueron las descritas en el ejemplo 2 anteriormente. La dosis administrada corresponde a 30 mg de sulfato de morfina.

Los resultados del estudio se muestran en la figura 4. En la figura 4 también se incluyen datos para una composición comparativa, Dolcontin. Los resultados indican que la forma así como el tamaño de la composición es importante.

35

También se ha realizado otro estudio clínico como un estudio controlado, prospectivo, abierto, de fase II en pacientes con dolor crónico. El estudio incluyó 13 pacientes con dolor crónico por cualquier motivo juzgado por el investigador como estable y que necesitaba analgésicos de opioides. Se sometió a prueba una composición según la invención y se comparó con una composición que contiene morfina disponible comercialmente, Dolcontin. El sulfato de morfina total liberado a partir de la composición según la invención fue aproximadamente de 20 mg (la dosificación en Dolcontin fue de 30 mg). Aunque hubo una diferencia en la cantidad administrada, resultó evidente a partir del estudio que el efecto terapéutico de una composición según la invención no fue diferente de Dolcontin, es

40

decir puede producirse una reducción en la dosis global mediante el uso de una composición de liberación de orden cero. Además, los efectos adversos notificados fueron menores en comparación con la composición de Dolcontin, lo más probablemente debido a la cantidad menor de sulfato de morfina administrada. Otra característica interesante es que durante el estudio se permitió medicación de rescate y no hubo diferencia en la ingestión de la medicación de rescate de pacientes a los que se les administró Dolcontin o una composición según la invención. La figura 5 muestra los perfiles de concentración plasmática frente a tiempo del estudio.

5

Ejemplo 4

10 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0003-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
PEO 200.000 LF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 5

15 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0004-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
PEO 200.000 LF	84,70%
Manitol	12,1%
TPGS	3,2%

Ejemplo 6

20 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0005-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
PEO 200.000 LF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 7

25 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0007-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
PEO 200.000 LF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 8

30 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0008-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
PEO 200.000 LF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 9

35 Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0023-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

Matriz	% p/p
--------	-------

PEO 200.000 NF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 10

Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0024-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

5

Matriz	% p/p
PEO 200.000 NF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 11

Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0025-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

10

Matriz	% p/p
PEO 200.000 NF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

Ejemplo 12

Se preparó una composición (n.º de lote: 03-0026-066) según la invención a partir de los siguientes componentes.

15

Matriz	% p/p
PEO 200.000 NF	69,90%
Sulfato de morfina pentahidratada	17,5%
Manitol	10%
TPGS	2,6%

La forma de la composición fue de 9 mm sin cono.

Ejemplo 13

20

Se han sometido a prueba cuatro diseños diferentes con el fin de aumentar la velocidad de disolución en las horas tardías en comparación con las horas iniciales con el fin de contrarrestar la absorción rápida y muy rápida de morfina en pacientes y de ese modo disminuir el máximo inicial en la concentración de morfina. Las composiciones sometidas a prueba fueron las de los ejemplos 4, 6, 11 y 12. Se somete a prueba el cono 1 en un ensayo clínico piloto PK similar tal como se describió anteriormente.

25

La tabla A demuestra las dimensiones específicas de la formulación según las invenciones en la que un extremo de forma tubular tiene una configuración en cono y las dimensiones según la figura 1B y tal como sigue:

30 Tabla A (consultar la figura 1 B)

				Volumen	Cono
D mm	B mm	A mm	C mm	mm ²	Forma
D 9,00	B 4,89	A 3,00	C 3,00	150,00	1
D 10,00	B 4,63	A 3,00	C 3,50	150,00	2
D 10,00	B 4,63	A 3,50	C 4,85	150,00	3
D 11,00	B 4,29	A 3,50	C 3,50	150,00	4
D 9,00	B 4,81	A 3,50	C 3,00	150,00	5

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

35

Ejemplo 14

Estudio clínico 2

- 5 Objetivo: Comparar el perfil farmacocinético de sulfato de morfina Egalet® 30 mg con el de un producto de referencia, comprimidos MST Continus® 30 mg, en voluntarios masculinos sanos.

Diseño del estudio: Un estudio cruzado, aleatorizado, de dosis única en voluntarios masculinos sanos.

- 10 Fármaco de prueba formulación de liberación controlada de sulfato de morfina Egalet® 30 mg, 1 x 30 mg, lote 03-0005-066 (ejemplo 6, cono 1). Fármaco de referencia: comprimido MST Continus® 30 mg 1 x 30 mg, lote 110881. La prueba para determinar el contenido del fármaco de prueba y de referencia tras la finalización del estudio clínico y el informe del estudio demostraron que el contenido del fármaco de prueba fue el 12% inferior al de fármaco de referencia. El resultado no está corregido para esa diferencia en la tabla B.

- 15 Métodos estadísticos: Se calculó la estadística descriptiva tal como sigue para cada variable: media aritmética (media), media geométrica (GeoM), desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV), mínimo absoluto (min), máximo (max) y mediana (med). Se compararon los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de prueba y de referencia a través de una comparación de la estadística descriptiva. Se presentan los datos con IC del 90% y CV dentro de los individuos.
- 20

Tabla B

Resultados: Morfina						
Farmacocinética:						
Tabla 1: Resumen de la estadística de prueba A frente a referencia B						
Variable	Media aritmética		Desviación estándar		Intervalo	
	Prueba	Referencia	Prueba	Referencia	Prueba	Referencia
AUC _{0-∞}	434,27	333,90	238,07	173,15	173,59 - 799,13	160,41 - 641,08
AUC ₀₋₁₂ (nmol/l.h)	111,94	189,26	75,58	110,72	60,63 - 289,82	93,22 - 416,11
AUC ₀₋₂₄ (nmol/l.h)	185,90	238,72	111,31	127,43	101,35 - 441,54	121,94 - 486,81
AUC ₀₋₃₂ (nmol/l.h)	236,01	265,94	137,81	136,83	131,43 - 542,66	142,39 - 531,92
C _{max} (nmol/l)	15,90	32,45	8,31	19,67	8,44 - 33,70	14,40 - 71,80
C _{12h} (nmol/l)	6,95	6,16	5,33	3,94	3,26 - 19,30	2,12 - 12,70
C _{av(0-12)} (nmo/l)	9,33	15,77	6,30	9,23	5,05 - 24,15	7,77 - 34,68
t _{max} (nmo/l)	3,50	2,13	1,31	1,36	2,0 - 5,0	1,0 - 5,0
C ≥ 50%	10,60	5,84	4,50	2,33	5,97 - 19,80	3,14 - 10,29
C ≥ 75%	2,67	3,18	1,02	1,72	1,68 - 4,72	1,09 - 5,42
t _{1/2} (h)	28,38	17,78	13,98	11,68	8,71 - 49,56	6,88 - 38,40
MRT (h)	42,07	20,82	18,70	10,70	17,56 - 71,64	9,78 - 39,01
K _{el} (h<-1>)	0,0319	0,0543	0,0209	0,0292	0,0140 - 0,0796	0,0181 - 0,1007
% residual	42,71	19,04	16,10	12,91	13,30 - 63,98	4,02 - 37,94

Tabla 2: Límites de confianza, estimaciones puntuales y CV de prueba A frente a referencia B						
Variable	Media geométrica		Estimación puntual	Límites de confianza del 90%	CV dentro de los sujetos	CV entre los sujetos
	Prueba	Ref.				
AUC _{0-∞}	380,01	300,16	126,60%	100,14%-160,07%	24,50%	54,07%
AUC ₀₋₁₂ (nmol/l.h)	97,52	166,57	58,54%	52,03% -	12,18%	66,34%

				65,87%		
AU ₀₋₂₄ (nmol/l.h)	165,63	213,74	77,49%	68,30% - 87,92%	13,05%	55,94%
AUC ₀₋₃₂ (nmol/l.h)	210,26	240,11	87,57%	79,39% - 96,59%	10,12%	53,22%
C _{max} (nmol/l)	14,39	28,38	50,71%	42,34% - 60,74%	18,73%	69,94%
C _{12h} (nmol/l)	5,82	5,04	115,64%	82,40% - 162,29%	35,97%	69,36%
C _{av(0-12)} (nmol/l)	8,12	13,88	58,52%	52,02% - 65,84%	12,18%	66,35%
t _{max} (nmol/l)	3,28	1,82	+ 1,25 h (158,82%)	de - 0,5 h a + 3,0 h (76,47% - 241,18%)	-	52,29%
C ≥50%	9,87	5,47	180,48%	108,31%-300,76%	56,41%	51,65%
C ≥75%	2,52	2,71	92,90%	55,90% - 154,38%	56,07%	47,52%
t _{1/2} (h)	25,14	14,90	168,81%	96,48% - 295,36%	62,70%	58,92%
MRT (h)	38,50	18,74	205,46%	132,35%-318,96%	47,69%	58,38%
Kel(h ⁻¹)	0,0276	0,0465	59,24%	33,86% - 103,65%	62,70%	62,90%

Seguridad: Se registraron seis acontecimientos adversos leves en tres voluntarios. Tres AA estaban posible o probablemente relacionados con la medicación de estudio y de esos 3 AA, 1 probablemente y 1 posiblemente estaba relacionado con la formulación de MST Continus de referencia y 1 posible AA estaba relacionado con el producto de prueba.

Las curvas plasmáticas medias del estudio 2 se muestran en la figura 16.

Ejemplo 15

Con el fin de mejorar adicionalmente el perfil plasmático obtenido en el estudio 2, se preparó una corrección geométrica en la forma de la formulación. La corrección apuntó a una disminución en la liberación inicial de la formulación ya que la velocidad de absorción *in vitro* de morfina es muy rápida en el estómago y el tubo digestivo superior. Por consiguiente, a partir de la información del perfil de disolución y la correspondiente concentración plasmática *in vivo* de la formulación observada en el estudio 2, parece deseable disminuir la liberación inicial y aumentar la liberación al final del periodo de liberación. Se obtuvo esto adaptando la geometría mediante la disminución del diámetro mayor desde 4,89 hasta 4,81 mm y aumentando el diámetro menor desde 3 hasta 3,5 mm. Se mantuvo la longitud del cono en 3 mm, y se mantuvo la longitud total de la formulación en 9 mm. Se usó una matriz similar a la del lote 03-0005-066.

Ejemplo 16

Estudio clínico 3

Objetivo: Comparar el perfil farmacocinético de sulfato de morfina Egalet[®] 30 mg en condición con alimentación y en ayunas con el de un producto de referencia, comprimidos MST Continus[®] 30 mg, en voluntarios sanos.

Diseño del estudio: Un estudio farmacocinético cruzado de tres periodos, dos tratamientos, aleatorizado, de dosis única en voluntarios masculinos sanos.

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

Fármaco de referencia: comprimido recubierto MST Continus[®] 30 mg 1 x 30 mg.

Se muestran los resultados obtenidos en las siguientes tablas

Estudio 3 Egalet (30 mg) en ayunas datos para 0-36 horas:	Conc. máx: Mean 18,31125 Desviación estándar 9,56966
---	--

ES 2 570 454 T3

<u>nmol/l</u> <u>minutos</u>	Mediana 17.00000 Varianza 91,57841 Media geométrica= $\exp(2,81505161)=16,69$
<u>Tmax:</u> Media 226,0417 Desviación estándar 139,71228 Mediana 180.0000 Varianza 19520	<u>AUCM</u> Media 13792170 Desviación estándar 5910802 Mediana 12418610 Varianza 3,49376E13 Media geométrica = $\exp(16,3723464)=12894353$
<u>AUCT:</u> Media 15537,12 Desviación estándar 6425 Media geométrica= $\exp(9,58681953)=14571$	<u>MRT</u> Media 888,1877 Desviación estándar 77,52388 Mediana 888,9335 Varianza 6010 Media geométrica= $\exp(6,78552683)= 885$

Estudio 3 Egalet (30 mg) con alimentación: datos para 0-36 horas: <u>nmol/l</u> <u>minutos</u>	<u>AUCt</u> Media 16197,57 Desviación estándar 7188 Mediana 13545,78 Varianza 51671134 Media geométrica= $\exp(9,61546345)=14994$
<u>Conc. máx.</u> Media 17,89167 Desviación estándar 7,52664 Mediana 15,60000 Varianza 56,65036 Media geométrica= $\exp(2,80673198)= 16,6$	<u>MRT</u> Media 877,8806 Desviación estándar 64,15725 Mediana 874,8590 Varianza 4116 Media geométrica= $\exp(6,77499572)= 876$
<u>AUCM</u> Media 14279619,2 Suma de observaciones 342710860 Media geométrica= $\exp(16,3904592)=$ 13129865	<u>Tmax</u> Media 335,2500 Desviación estándar 236,42762 Mediana 300.0000

Estudio 3 MST Continus (30 mg): datos para 0-36 horas: <u>nmol/l</u> <u>minutos</u>	<u>AUCt</u> Media 15771,56 Desviación estándar 5573 Mediana 13463,49 Varianza 31058523 Media geométrica= $\exp(9,61720701)=15021$
<u>Con. máx</u> Media 33,44167 Desviación estándar 12,94009 Mediana 30,70000 Varianza 167,44601 Media geométrica= $\exp(3,4451475)= 31,3$	<u>Tmax</u> Media 130.0000 Desviación estándar 52,08688 Mediana 120.0000 Varianza 2713
<u>AUCM</u> Media 9638437 Desviación estándar 3586698 Mediana 8648532 Varianza 1,28644E13 Media geométrica= $\exp(16,0333294)= 9187000$	<u>MRT</u> Media 615,8140 Desviación estándar 71,48470 Mediana 630,5723 Varianza 5110 Media geométrica= $\exp(6,41612235)= 611$

Estudio 3	Conc. máx. de la curva* h = 5	Conc., h = 10 nmol/l	Conc., h = 12 nmol/l	Conc., h = 16 nmol/l	Conc., h = 24 nmol/l	Cmax media, nmol/l	Tmax, h
A; Prueba en ayunas	14,43	6,48583	7,46125	6,60708	6,09333	18,31	3,8
A; % de Cmax media		35%	41%	36%	33%		
A; % de Cmax de la curva		45%	52%	46%	42%		
B; Prueba con	15,36	8,19958	8,92417	9,97750	5,50292	17,89167	5,6

ES 2 570 454 T3

alimentación							
B; % de Cmax media		46%	50%	56%	31%		
B; % de Cmax de la curva		53%	58%	56%	36%		
C; MST Continus de referencia		5,71375	5,08292	4,19208	3,54261	30,70000	2,2
C; % de Cmax media		19%	17%	14%	12%		
* se ha realizado para el tratamiento de A y B basándose en Cmax individual media así como para Cmax a partir de valores de la curva media (figura 17) para posible comparación con otros tratamientos en los que Cmax media no está disponible. Se observa que los valores cuando se comparan con la Cmax de la curva son considerable mayores que cuando se comparan con Cmax media							

MP-EG-001: Morfina total:

Resumen de duración en minutos por encima del 33% de Cmax

5

Egalet en ayunas

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
1234,6 (20,6 h)	1143,3	361,0	742,9	1800,7	2131,8

Egalet con alimentación

10

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
1255,1 (20,9 h)	1274,1	365,8	851,0	1661,9	2094,8

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
386,3 (6,4 h)	396,8	261,3	340,7	423,4	478,9

15 Resumen de duración en minutos por encima del 50% de Cmax

Egalet en ayunas

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
551,4 (9,2 h)	434,8	106,0	315,0	681,1	2111,3

20 Egalet con alimentación

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
681,4 (11,3 h)	617,8	233,9	370,5	946,5	1233,7

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
272,5 (4,5 h)	274,4	136,8	241,0	301,8	404,4

25

Resumen de duración en minutos por encima del 75% de Cmax

Egalet en ayunas

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
219,8 (3,6)	159,0	47,3	92,2	227,6	1155,5

30 Egalet con alimentación

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
236,1 (3,9 h)	211,9	49,6	113,9	320,4	747,5

MST Continus

Media	Mediana	Mínimo inferior	Cuartil superior	Cuartil	Máximo
164,7 (2,7 h)	64,4	109,9	212,6	301,8	282,3

Los siguientes puntos representan cada uno una realización específica de la presente invención:

- 5 Punto 1. Una composición farmacéutica para la liberación controlada de al menos un opioide en un medio acuoso mediante erosión de al menos una superficie de la composición, comprendiendo la composición
- a. una composición de matriz que comprende a) un polímero o una mezcla de polímeros, b) un principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- 10 b. un recubrimiento que tiene al menos una abertura que expone una superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento
- i. un primer derivado de celulosa que tiene propiedades termoplásticas y que es sustancialmente insoluble en el medio acuoso en el que va a usarse la composición,
- 15 y al menos uno de
- ii. un segundo derivado de celulosa que es soluble o dispersable en agua,
- 20 iii. un plastificante, y
- iv. una carga,
- 25 teniendo la composición de matriz una forma similar a un cono de modo que el área de superficie expuesta al medio acuoso aumenta al menos durante la erosión inicial de la composición de matriz, y
- la disolución del opioide, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución tal como se describe en el presente documento con o sin aplicación de dispositivos de inmersión, da como resultado una liberación de orden
- 30 cero de al menos el 80% del opioide contenido en la composición.
- Punto 2. Una composición farmacéutica según el punto 1, en la que el área de superficie expuesta aumenta durante las primeras 0,5 horas tal como, por ejemplo, durante la primera 1 hora, durante las primeras 1,5 horas, durante las primeras 2 horas, durante las primeras 3 horas, durante las primeras 5 horas o durante las primeras 6 horas.
- 35 Punto 3. Una composición farmacéutica según el punto 1 ó 2, en la que el aumento en área de superficie se refiere a un aumento en diámetro del área de superficie de al menos un área de superficie expuesta tras la erosión de esa superficie, y la razón entre el diámetro mayor y menor disminuye desde aproximadamente 2,5 hasta 1 durante la erosión, tal como desde aproximadamente 2 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,8 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,6 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,5 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,4 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,3 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,2 hasta 1.
- 40 Punto 4. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media 8 horas tras la administración oral a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 40% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos el 50% o al menos el 60% de la concentración máxima media.
- 45 Punto 5. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media 10 horas tras la administración oral a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 35% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos el 40% o al menos el 50% de la concentración máxima media.
- 50 Punto 6. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media 12 horas tras la administración oral a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 25% de la concentración máxima media obtenida por la dosis, tal como, por ejemplo, al menos el 30%, al menos el 35% al menos el 40% o al menos aproximadamente el 45% de la concentración máxima media.
- 55 Punto 7. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores para la administración una o dos veces al día.
- 60 Punto 8. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores para la administración una vez al día.
- Punto 9. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media tras la administración oral de una única dosis a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al

menos el 33% de la concentración máxima media durante al menos 15 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 17 horas, durante al menos 19 horas o durante al menos 20 horas.

5 Punto 10. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media tras la administración oral de una única dosis a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 50% de la concentración máxima media durante al menos 6 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 8 horas, durante al menos 9 horas, durante al menos 10 horas o durante al menos 11 horas.

10 Punto 11. Una composición farmacéutica según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la concentración plasmática media tras la administración oral de una única dosis a al menos 6 seres humanos adultos sanos es al menos el 75% de la concentración máxima media durante al menos 3 horas tal como, por ejemplo, durante al menos 3,3 horas, durante al menos 3,5 horas, durante al menos 3,7 horas o durante al menos 3,9 horas.

15 Punto 12. Una composición farmacéutica según el punto 8, en la que la concentración plasmática media 12 horas tras la administración oral de una única dosis es al menos el 20% tal como, por ejemplo, al menos el 25% o al menos el 30% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 18 horas tras la administración oral es al menos el 20% tal como, por ejemplo, al menos el 25%, al menos el 30% o al menos el 35% de la concentración máxima media, y/o la concentración plasmática media 24 horas tras la administración oral es al menos el 20% tal como, por ejemplo, al menos el 25% o al menos aproximadamente el 30% de la concentración máxima media.

25 Punto 13. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anilorida, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butofanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfin, dextromoramida, dezocina, diapromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazina, metazocina, metadona, metopón, morfina, 6-glucurónido de morfina, 3-glucurónido de morfina, mirófina, nalbufina, nalbuprina, narcina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profectacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, y anhidratos, solvatos, complejos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

35 Punto 14. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el opioide es morfina, 6-glucurónido de morfina, 3-glucurónido de morfina o mezclas de los mismos.

Punto 15. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el principio activo es un polvo farmacéuticamente activo.

40 Punto 16. Una composición según el punto 15, en la que el polvo tiene un tamaño de partícula de desde aproximadamente 0,1 µm hasta aproximadamente 500 µm, normalmente desde aproximadamente 0,5 µm hasta aproximadamente 300 µm, más normalmente desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 200 µm, especialmente desde aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 100 µm.

45 Punto 17. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el opioide está presente en la composición de matriz en una concentración de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 98% p/p tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente el 90% p/p, como máximo aproximadamente el 85% p/p, como máximo aproximadamente el 80% p/p, como máximo aproximadamente el 75% p/p, como máximo aproximadamente el 70% p/p, como máximo aproximadamente el 65% p/p o como máximo aproximadamente el 60% p/p.

50 Punto 18. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que aproximadamente el 50% p/p del opioide se libera de la composición en el plazo de 3-5 horas tal como se mide por la prueba de disolución descrita en el presente documento.

55 Punto 19. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que aproximadamente el 75% p/p del opioide se libera de la composición en el plazo de 4-10 horas tal como se mide por la prueba de disolución descrita en el presente documento.

60 Punto 20. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8 sin dispositivos de inmersión), libera al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide en un periodo de tiempo de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9 horas tal como por ejemplo desde aproximadamente 7 hasta 8 horas o aproximadamente 7,5 horas tras el inicio de la prueba.

65

- 5 Punto 21. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8 con dispositivos de inmersión), libera al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide en un periodo de tiempo de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 9 horas tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 horas tal como por ejemplo desde aproximadamente 6 hasta 7 horas o aproximadamente 6 horas tras el inicio de la prueba.
- 10 Punto 22. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 30% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50% tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% o aproximadamente el 23-27% p/p.
- 15 Punto 23. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 50% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% p/p o aproximadamente el 42-47% p/p.
- 20 Punto 24. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de modo que cuando se alcanza el 60% del tiempo para liberar al menos aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del opioide, luego se libera desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 60% o aproximadamente el 52-58% p/p.
- 25 Punto 25. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de la siguiente manera:
- 30 en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 30% p/p del opioide,
- 35 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 80% p/p del opioide,
- 40 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 100% p/p del opioide.
- 45 Punto 26. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición tiene un patrón de disolución que se asemeja al de la figura 21 en el presente documento, habiéndose sometido a prueba la composición en condiciones similares.
- 50 Punto 27. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición de matriz tiene una forma seleccionada de las formas definidas en la tabla A en el presente documento.
- 55 Punto 28. Una composición según el punto 24, en la que la forma corresponde al cono 1 ó 5 en la tabla A en el presente documento.
- 60 Punto 29. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el polímero es un polímero cristalino o sustancialmente soluble en agua o una mezcla de polímeros cristalinos y/o sustancialmente solubles en agua.
- 65 Punto 30. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la matriz polimérica comprende un políglicol.
- Punto 31. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la matriz comprende un homopolímero y/o un copolímero.
- Punto 32. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la matriz comprende un polietilenglicol, un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno incluyendo poli(etileno-glicol-b-(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-b-etilenglicol (PEG-PLGA PEG), poli((DL-ácido láctico-co-ácido glicólico)-g-etilenglicol) (PLGA-g-PEG), y poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) (PEO-PPO).

5 Punto 33. Una composición según el punto 32, en la que el polietilenglicol, un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tiene un peso molecular de desde aproximadamente 20.000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 700.000 daltons, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 600.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 500.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 400.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, tal como, por ejemplo aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000 daltons, aproximadamente 75.000 daltons, aproximadamente 100.000 daltons, aproximadamente 150.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 250.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons o aproximadamente 400.000 daltons.

15 Punto 34. Una composición según el punto 32, en la que el copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno comprende hasta aproximadamente el 30% p/p del bloque basado en óxido de propileno, y tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 daltons, normalmente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000 daltons tal como, por ejemplo desde aproximadamente 8.000 hasta aproximadamente 15.000 daltons.

20 Punto 35. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la matriz comprende un polímero que tiene un punto de fusión de aproximadamente 20-120°C tal como, por ejemplo desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100°C o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 80°C.

Punto 36. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el polímero es un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de al menos 100.000 daltons y como máximo 300.000 daltons.

25 Punto 37. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición de matriz comprende PEO 200.000 NF y/o PEO 200.000 LF.

Punto 38. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la matriz comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Punto 39. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, bases o ácidos orgánicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, y celulosa y derivados de celulosa.

35 Punto 40. Una composición según el punto 39, en la que el ácido orgánico es un ácido mono, di, oligo, policarboxílico o aminoácidos tales como, por ejemplo ácido acético, ácido etanoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico, ácido pirúvico, ácido aspártico y glutámico.

40 Punto 41. Una composición según el punto 39, en la que el ácido inorgánico es pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tal como orto o meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

45 Punto 42. Una composición según el punto 39, en la que los compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.

50 Punto 43. Una composición según el punto 39, en la que las bases orgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2ciclohexenona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etilenamina, tris(hidroximetil)aminometano, hidroxilamina y derivados de aminas, citrato de sodio, anilina e hidrazina.

55 Punto 44. Una composición según el punto 39, en la que las bases inorgánicas adecuadas se seleccionan del grupo que consiste en óxido de aluminio tal como, por ejemplo, óxido de aluminio trihidratado, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio, hidróxido de amonio, KOH y similares.

60 Punto 45. Una composición según el punto 39, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico es por ejemplo una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como, por ejemplo fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, etc., fosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, etc., fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, etc., sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc., acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, gluconato de zinc, sulfato de zinc, etc.

65

- Punto 46. Una composición según el punto 39, en la que la sal inorgánica es cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, etc.
- 5 Punto 47. Una composición según el punto 39, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de glucosa y otros monosacáridos, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, inositol, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, manitol, fructosa, lactosa, sacarosa, y otros disacáridos, dextrina, dextrano u otros polisacáridos, amilosa, xilano, celulosa y derivados de celulosa tales como, por ejemplo celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, amilopectina, pectina, almidón, almidón de sodio, etc., caolín, bentonita, goma arábiga, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de calcio, gelatina, dextrosa, melaza, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vaina de isapol, Veegum, glicolato, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, dióxido de silicio, arcillas, croscarmelosa, gomas, agar, etc.
- 10
- 15 Punto 48. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cargas, diluyentes, disgregantes, deslizantes, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes que aumentan o disminuyen la solubilidad, agentes osmóticamente activos y disolventes.
- 20 Punto 49. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el al menos un opioide tiene una solubilidad de como máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,05 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 0,001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.
- 25 Punto 50. Una composición según el punto 46, en la que la composición de matriz comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene una solubilidad de al menos 1 mg/ml tal como, por ejemplo al menos aproximadamente 3 mg/ml, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 25 mg/ml o al menos aproximadamente 50 mg/ml en agua a temperatura ambiente.
- 30 Punto 51. Una composición según cualquiera de los puntos 1-48, en la que el al menos un opioide tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 mg/ml, al menos aproximadamente 10 mg/ml, al menos aproximadamente 20 mg/ml, al menos aproximadamente 50 mg/ml o al menos aproximadamente 100 mg/ml en agua a temperatura ambiente.
- 35 Punto 52. Una composición según el punto 51, en la que la composición de matriz comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, que tiene una solubilidad de como máximo aproximadamente 3 mg/ml tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,1 mg/ml, como máximo aproximadamente 0,05 mg/ml tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 0,001 mg/ml en agua a temperatura ambiente.
- 40 Punto 53. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que en el medio acuoso en el que va a usarse la composición, el recubrimiento no se desmenuza o se erosiona completamente antes de que la matriz se haya erosionado completamente.
- 45 Punto 54. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que dicho primer derivado de celulosa es un éter de celulosa que, cuando se calienta, se le puede dar forma mediante moldeo o extrusión, incluyendo moldeo por inyección, moldeo por soplado y moldeo por compresión.
- 50 Punto 55. Una composición según el punto 54, en la que el éter de celulosa comprende al menos una etilcelulosa.
- Punto 56. Una composición según cualquiera de los puntos 1-53, en la que dicho primer derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, propionato de celulosa y nitrato de celulosa.
- 55 Punto 57. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que dicho segundo derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de las mismas, acetato-ftalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa.
- 60 Punto 58. Una composición según el punto 57, en la que dicha sal de carboximetilcelulosa se selecciona del grupo que consiste en sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos.
- 65 Punto 59. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que dicho plastificante se selecciona del grupo que consiste en ésteres de fosfato; ésteres de ftalato; amidas; aceites minerales; ácidos grasos y ésteres de los mismos con polietilenglicol, glicerina o azúcares; alcoholes grasos y éteres de los mismos con polietilenglicol, glicerina o azúcares; aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados; nitrobenzeno, disulfuro de carbono, salicilato de β -naftilo, glicolato de ftalilo y ftalato de diocilo.

Punto 60. Una composición según el punto 59, en la que dicho alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico y alcohol mirístico.

5 Punto 61. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que dicho plastificante es un tensioactivo no iónico.

10 Punto 62. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que la composición de matriz no contiene monoestearato de polietilenglicol 2000 o monoestearato de polietilenglicol 400. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable está presente y se selecciona de manitol, xilitol, sorbitol e inositol.

15 Punto 63. Una composición según cualquiera de los puntos 1-62, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un óxido de aluminio.

Punto 64. Una composición según cualquiera de los puntos anteriores, en la que comprende PEO 200.000 como polímero y manitol y/u óxido de aluminio como excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Punto 65. Un método para tratar a un paciente que padece dolor sensible a un opioide que comprende administrar tal opioide en una composición según cualquiera de los puntos 1-64.

25 Punto 66. Un método según el punto 65, en el que la cantidad de opioide en una base diaria suficiente para tratar el dolor en el paciente es menos que la cantidad de opioide suficiente para tratar el dolor en un grado similar mediante el uso de una composición de liberación inmediata.

Punto 67. Un método según el punto 66, en el que el grado de tratamiento del dolor se mide mediante el uso de una escala de puntuación verbal de 4 puntos (VRSpi) en la que 0=sin dolor, 1=dolor leve, 2=dolor moderado, 3=dolor intenso.

30 Punto 68. Un método según el punto 65, en el que el tratamiento está asociado con menos efectos secundarios en comparación con un tratamiento con una cantidad similar de opioide en una composición de liberación inmediata.

35 Punto 69. Un método según el punto 68, en el que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en sedación, náuseas, mareo, vértigo, estreñimiento, retención de orina, picazón, transpiración, boca seca, dolor irruptivo, etc.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la liberación controlada de un opioide en un medio acuoso mediante erosión de una superficie de la composición, comprendiendo la composición
- 5 una composición de matriz que comprende:
- a) un polímero o una mezcla de polímeros, en la que el polímero comprende un poli(óxido de etileno) y/o un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, b) un opioide como principio activo y, opcionalmente, c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- 10 teniendo la composición la forma de una varilla cilíndrica que tiene uno o dos extremos de forma cónica que está dotada de un recubrimiento, que es sustancialmente insoluble en e impermeable a fluidos tales como fluidos corporales durante el periodo de liberación pretendido, teniendo el recubrimiento una abertura en uno o ambos extremos que expone la superficie de dicha matriz, comprendiendo el recubrimiento un polímero seleccionado de poliamida, polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno-poliuretano, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), caucho de silicona, látex, polihidroxibutirato, polihidroxicloruro de poliacrilato, teflón, poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) y copolímeros de los mismos, copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo (EVA), estireno-butadieno-estireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS).
- 15
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la liberación del opioide a partir de la composición farmacéutica, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución según la USP 24, NF 19, (711), disolución, aparato 2 equipado con una paleta; con o sin aplicación de dispositivos de inmersión, da como resultado una liberación de orden cero del opioide en un periodo de tiempo de al menos 5 horas.
- 25
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la forma de la composición expone un área de superficie creciente durante la erosión inicial.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el aumento en el área de superficie se refiere a un aumento en diámetro del área de superficie de al menos un área de superficie expuesta tras la erosión de esa superficie, y la razón entre el diámetro mayor y menor disminuye desde aproximadamente 2,5 hasta 1 durante la erosión, tal como desde aproximadamente 2 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,8 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,6 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,5 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,4 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,3 hasta 1, tal como desde aproximadamente 1,2 hasta 1.
- 30
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración una o dos veces al día.
- 35
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anilordina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butofanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diapromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, 6-glucurónido de morfina, 3-glucurónido de morfina, mirofina, nalbufina, narcina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profectacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, y anhidratos, solvatos, complejos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 40
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición, cuando se somete a prueba en un sistema de disolución *in vitro* según la USP (paleta, 50 rpm, tampón de pH 6,8), libera el opioide de la siguiente manera:
- 45
- en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 30% p/p del opioide,
- 50
- en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 80% p/p del opioide,
- 55
- en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 100% p/p del opioide.
- 60
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el poli(óxido de etileno) tiene un
- 65

5 peso molecular de desde aproximadamente 20.000 daltons, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 700.000 daltons, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 600.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 500.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 400.000 daltons, desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 300.000 daltons, tal como, por ejemplo aproximadamente 35.000 daltons, aproximadamente 50.000 daltons, aproximadamente 75.000 daltons, aproximadamente 100.000 daltons, aproximadamente 150.000 daltons, aproximadamente 200.000 daltons, aproximadamente 250.000 daltons, aproximadamente 300.000 daltons o aproximadamente 400.000 daltons.

- 10 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tiene un peso molecular de aproximadamente 2.000 daltons, normalmente de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 30.000 daltons tal como, por ejemplo desde aproximadamente 4.000 hasta aproximadamente 15.000 daltons.

15

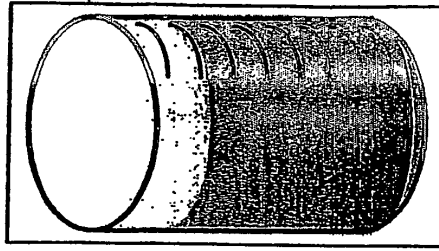


Fig. 1A

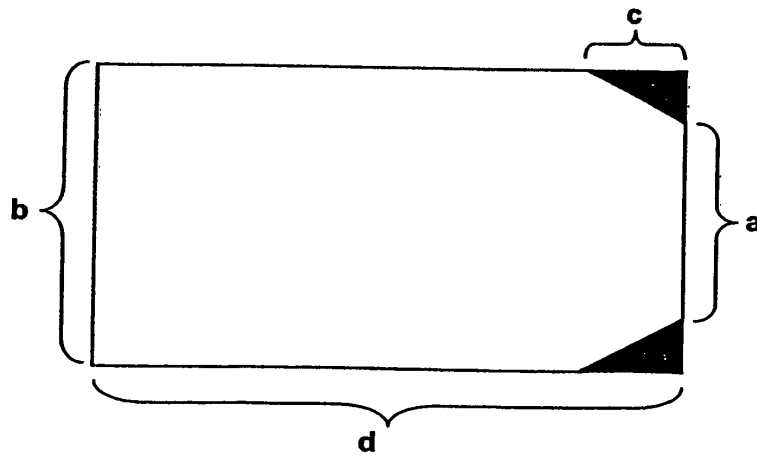


Fig. 1B

Fig. 1

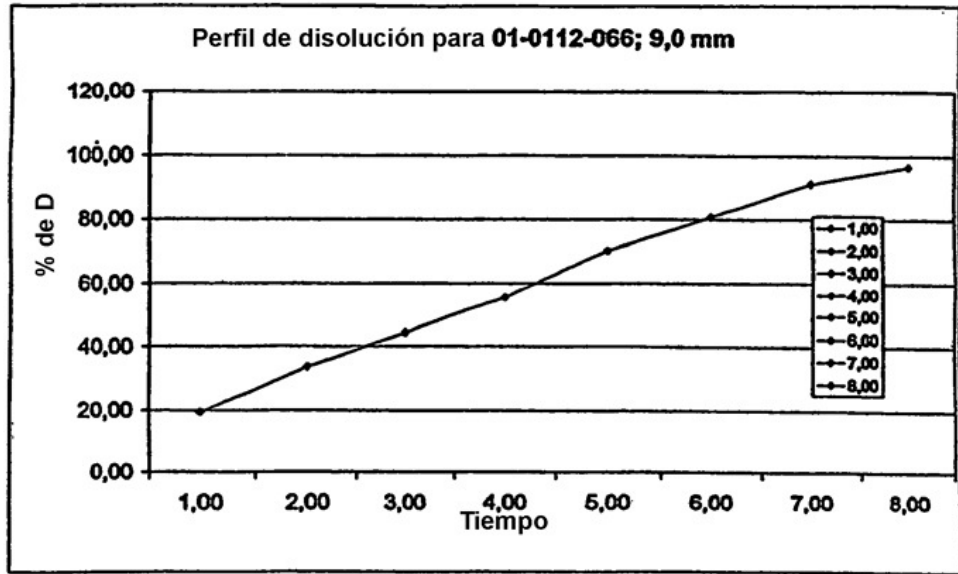


Fig. 2

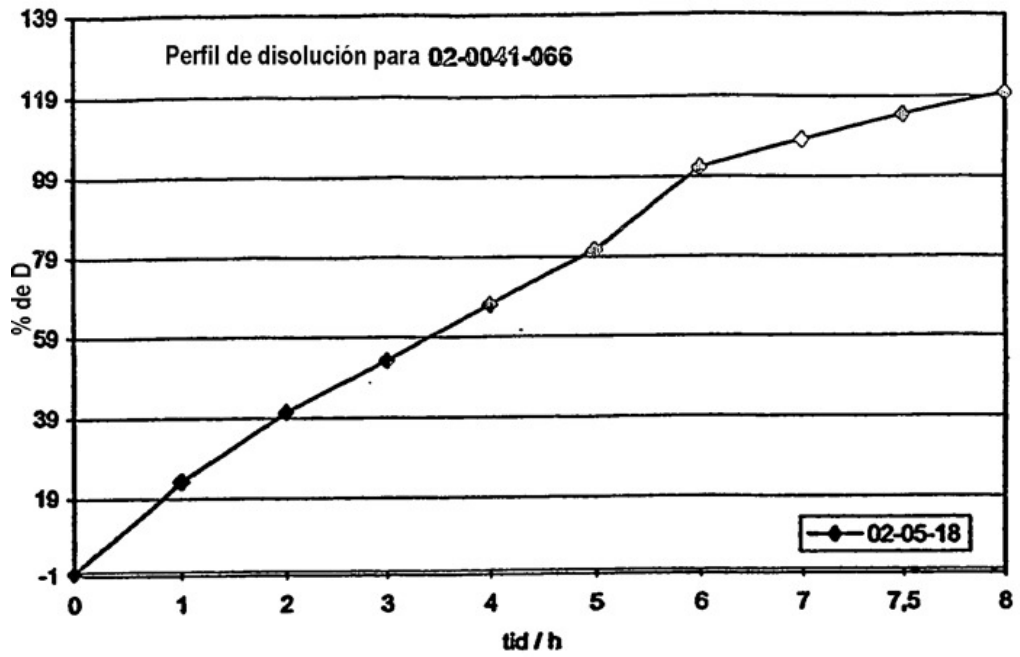


Fig 3-1A

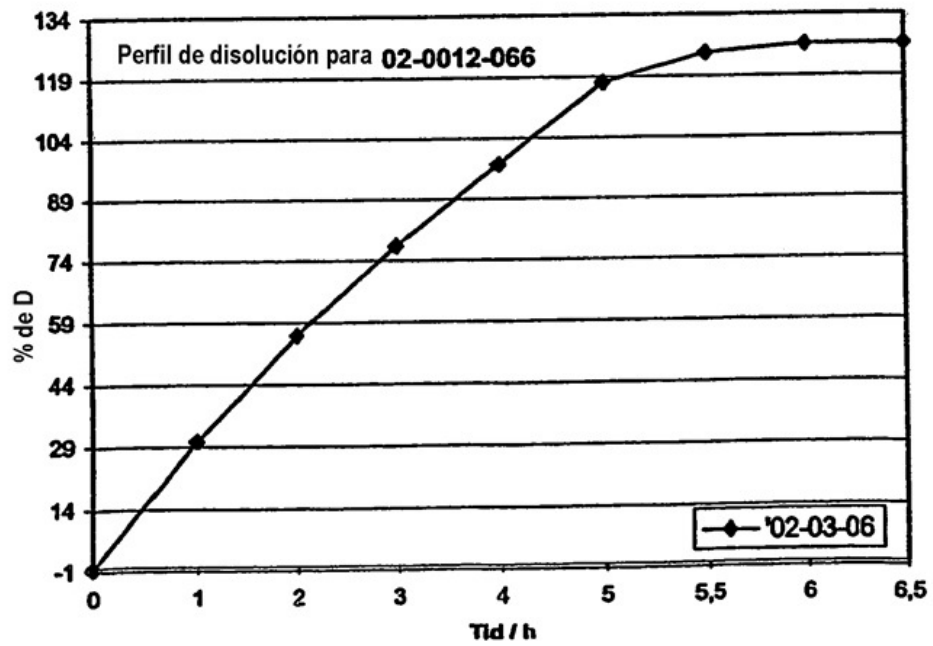


Fig 3-1B

Fig. 3

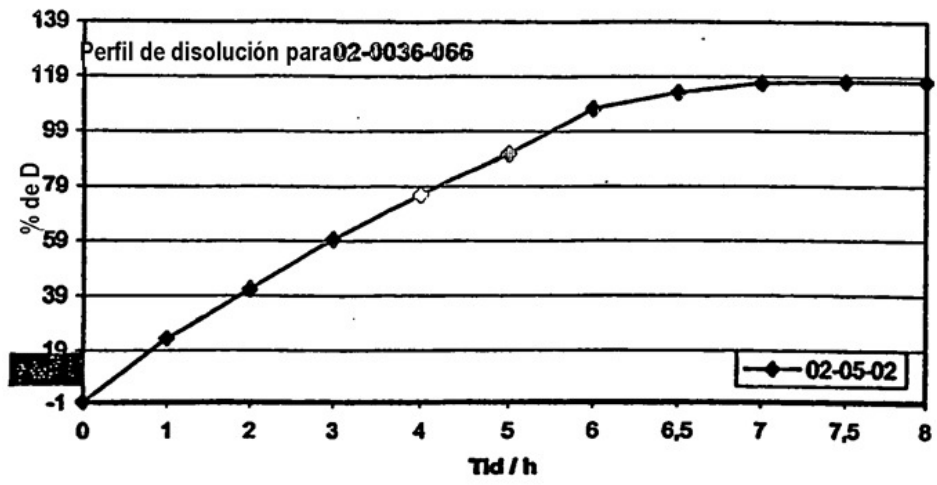


Fig 3-2A

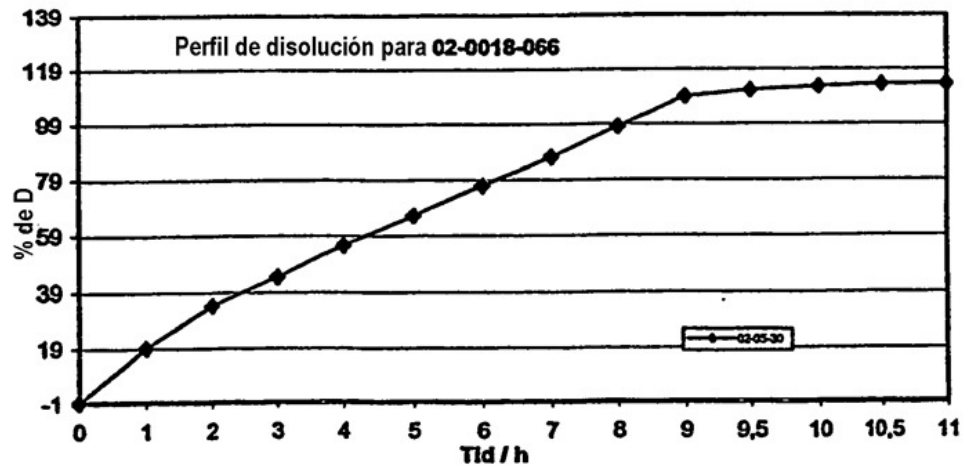


Fig 3-2B

Fig. 3

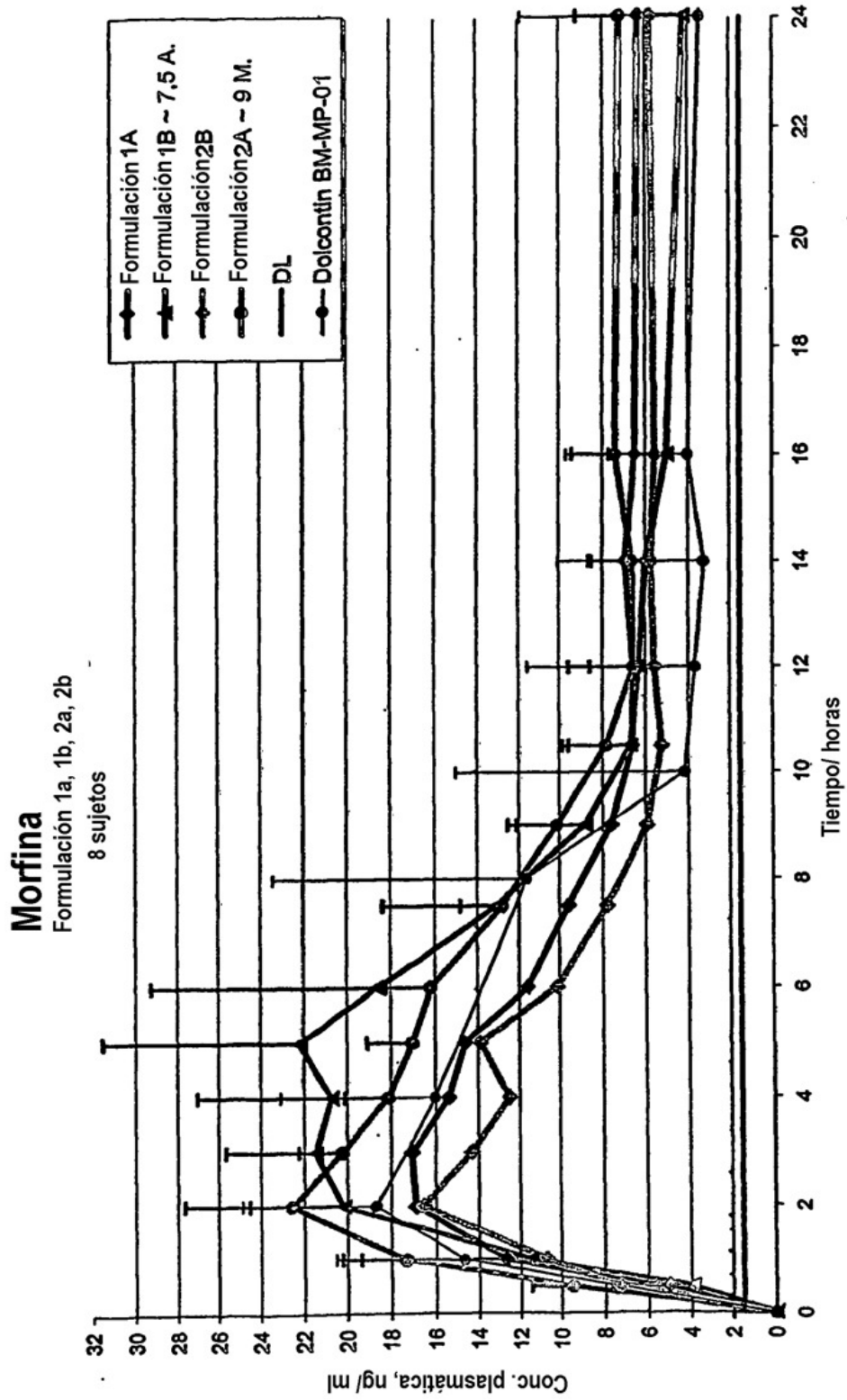


Fig. 4

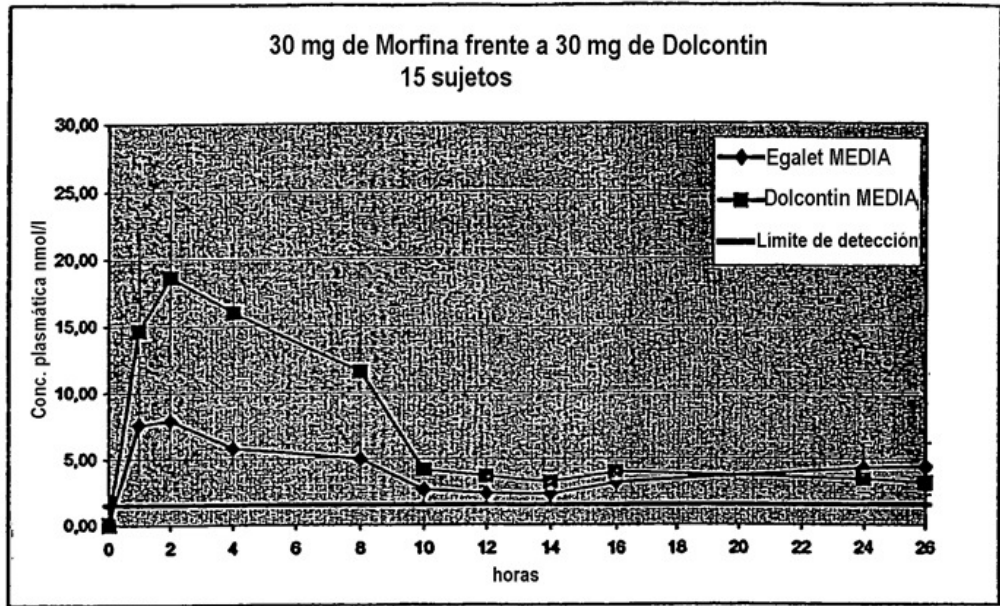
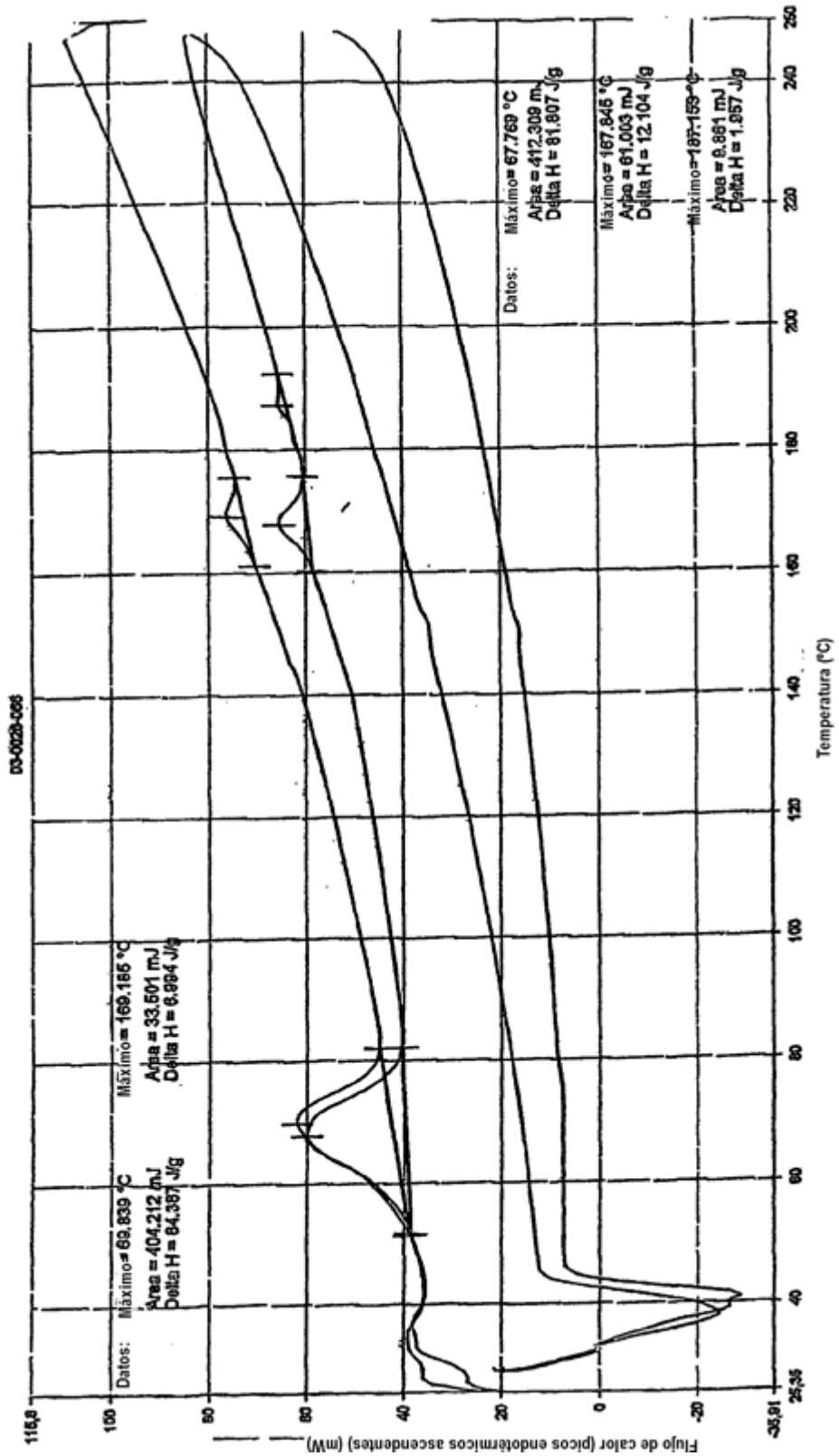


Fig. 5

Nombre del archivo: D:\Data\Gino\03-03-19c.doc
 D del operador: GF
 D de la muestra: Sulfato de morfina Egalét
 Peso de la muestra: 4,790 mg
 Comentario: Underreport of Equalit 01 Palmil



19-03-2003 15:28:37

1) Calentar desde 30,00°C hasta 250,00°C a 40,00°C/min.
 2) Mantener durante 1,0 min. a 250,00°C.
 3) Enfriar desde 250,00°C hasta 30,00°C a 40,00°C/min.
 4) Mantener durante 1,0 min. a 30,00°C

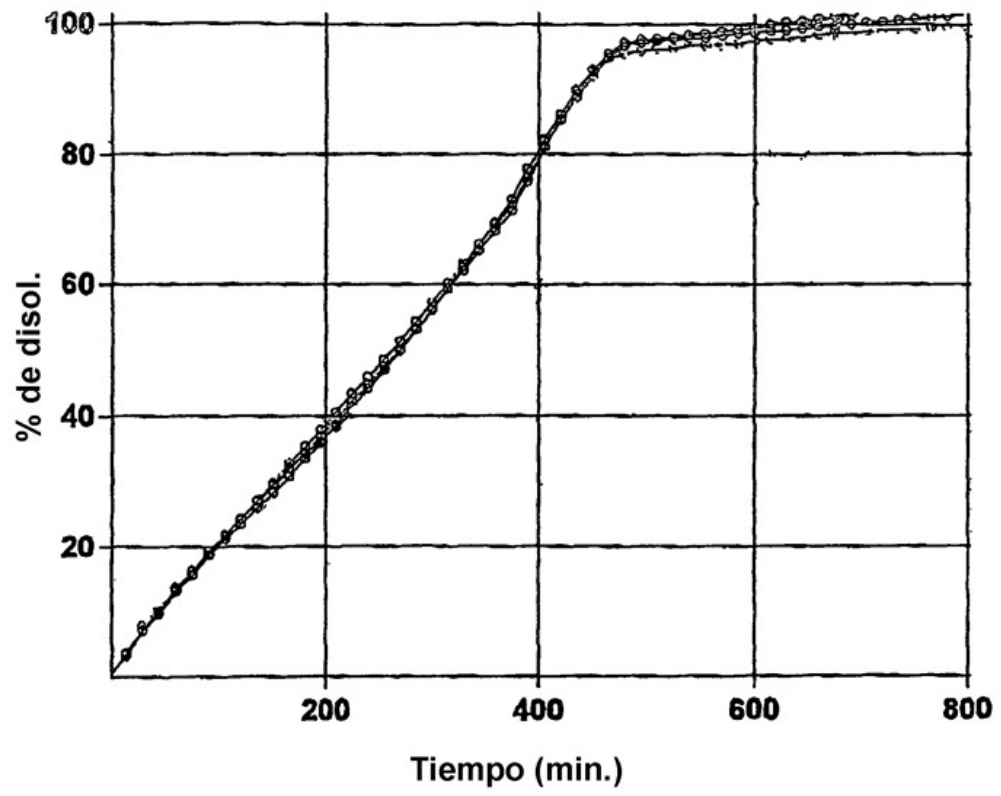


Fig. 7

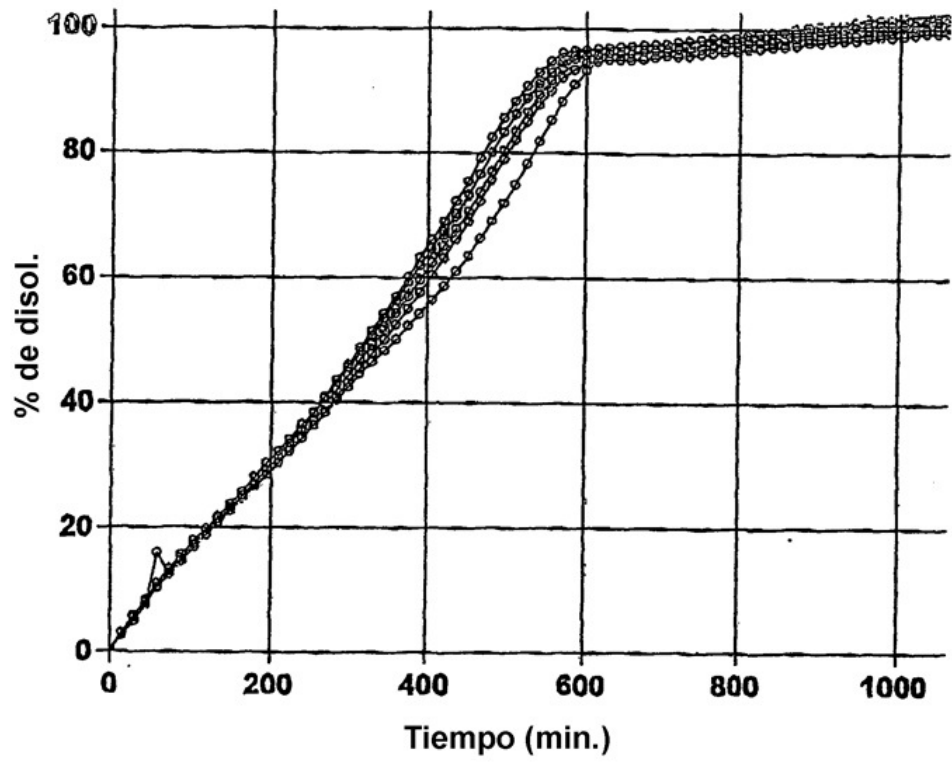


Fig. 8

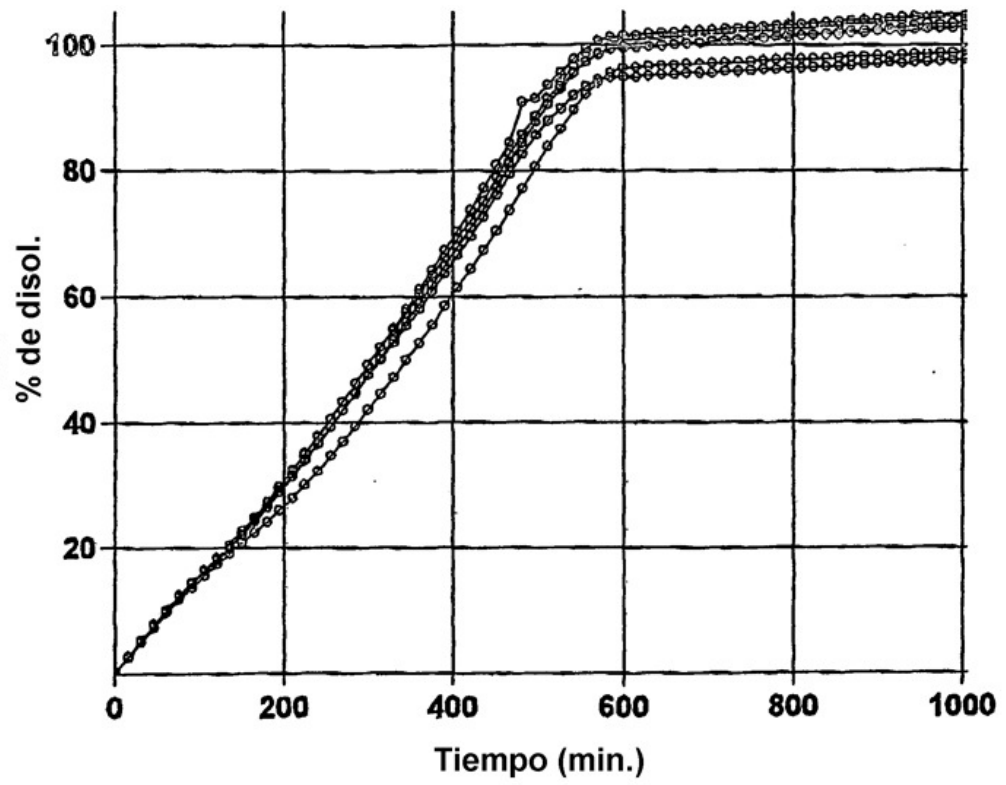


Fig. 9

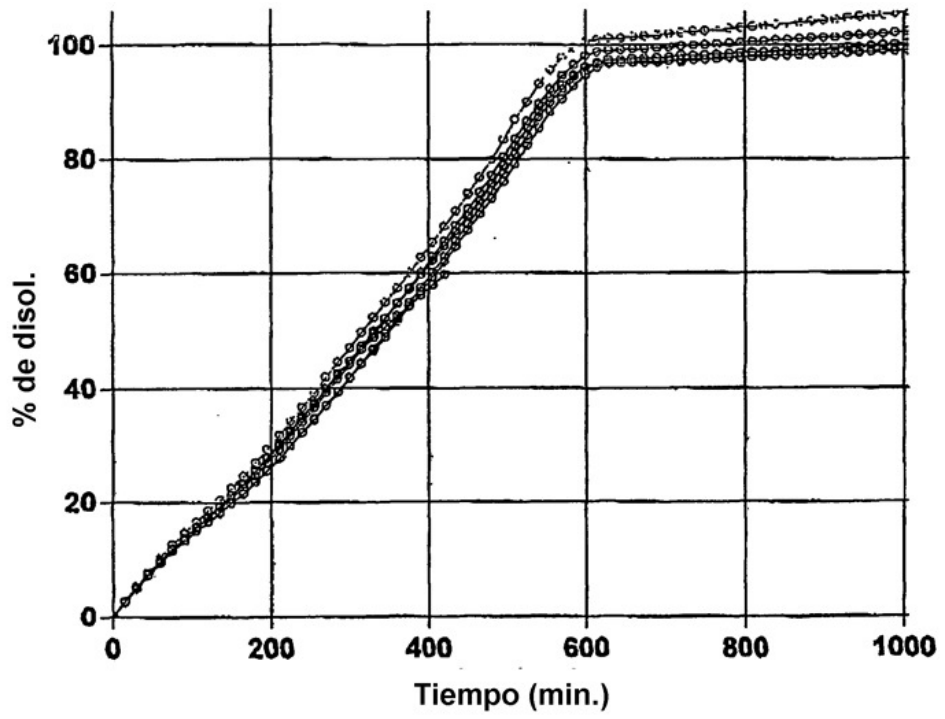


Fig. 10

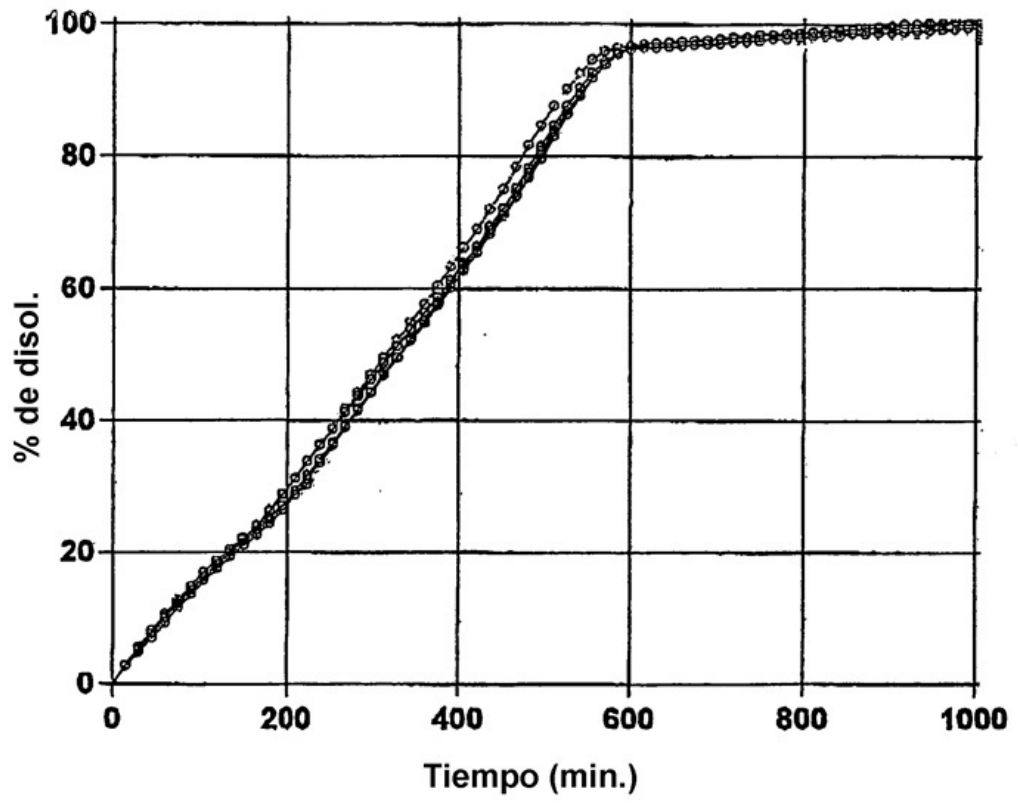


Fig. 11

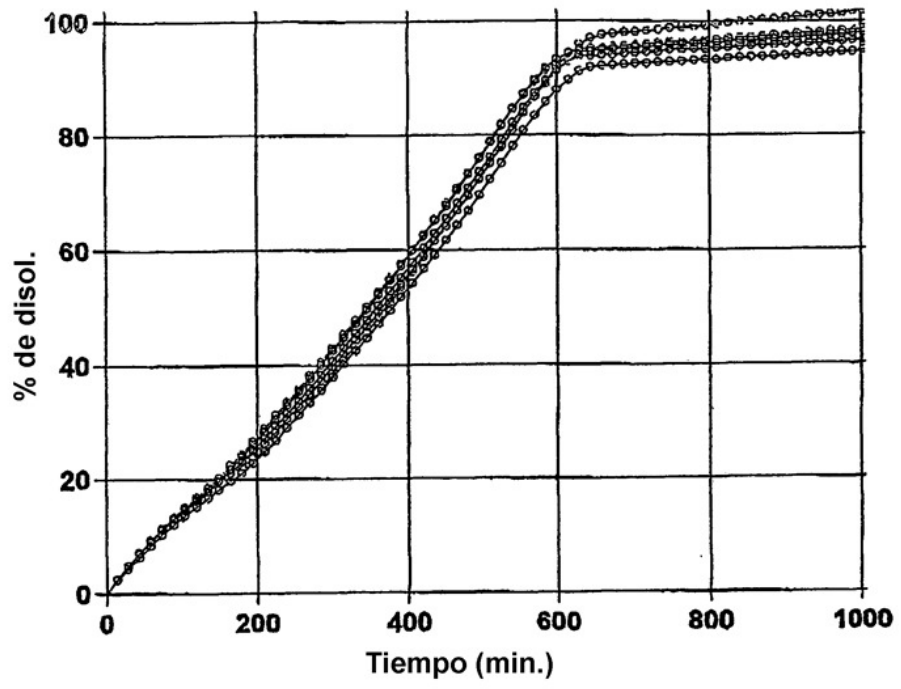


Fig. 12

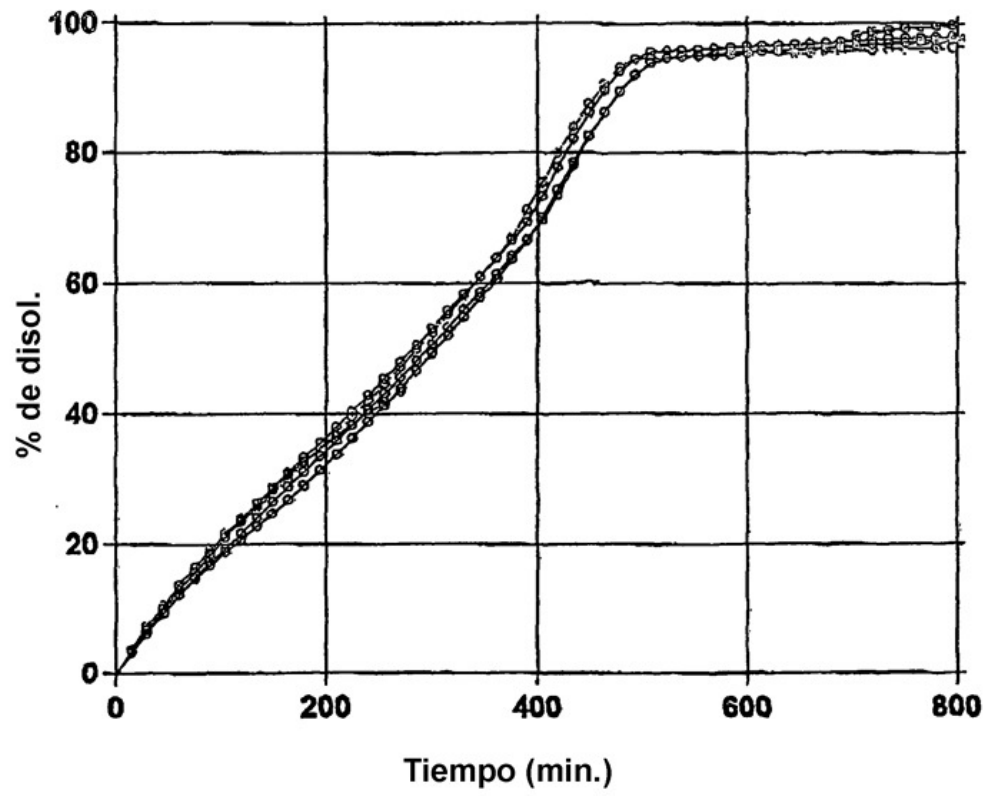


Fig. 13

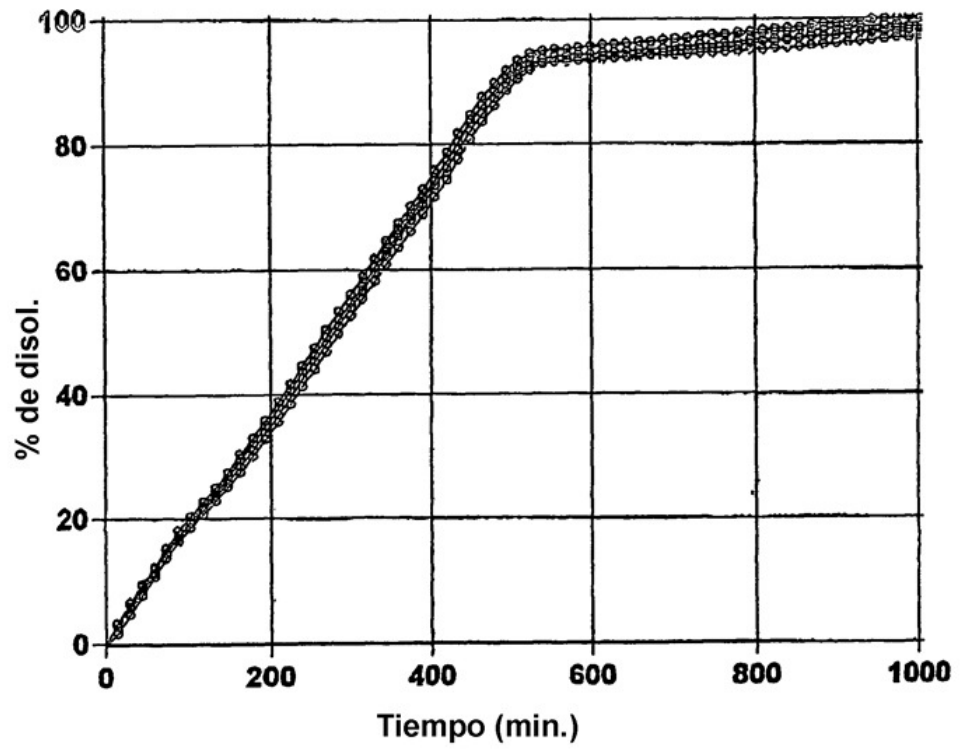


Fig. 14

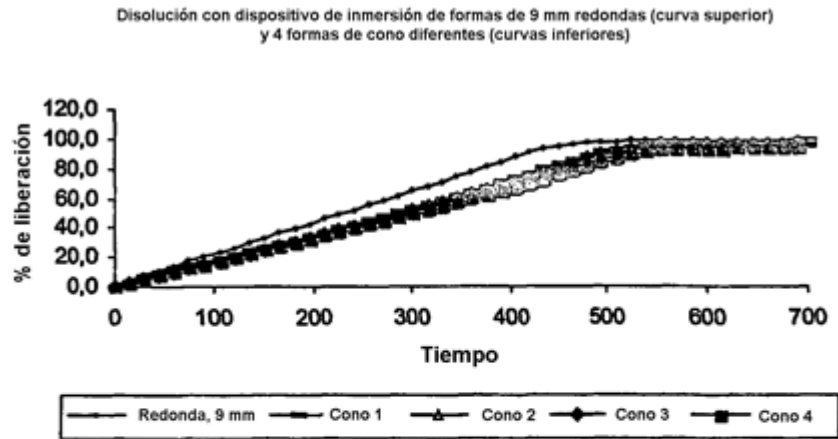


Fig. 15

[Morfina] media/ n=8

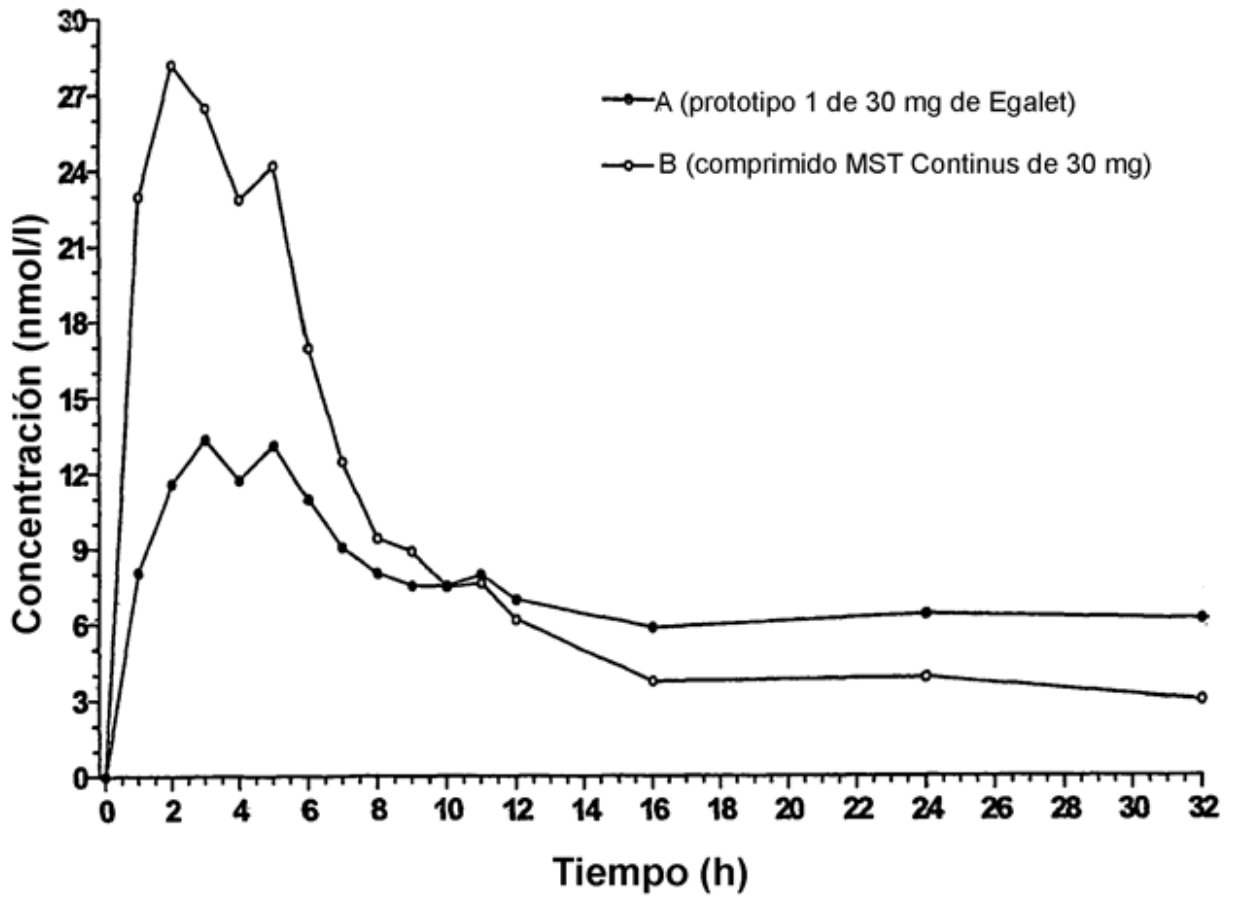


Fig. 16

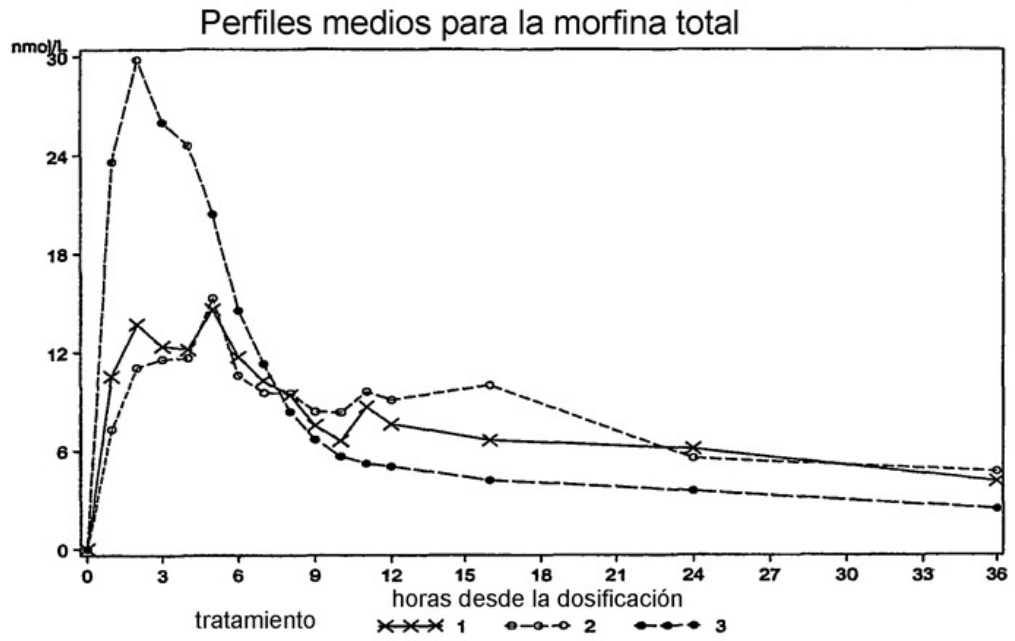


Fig. 17

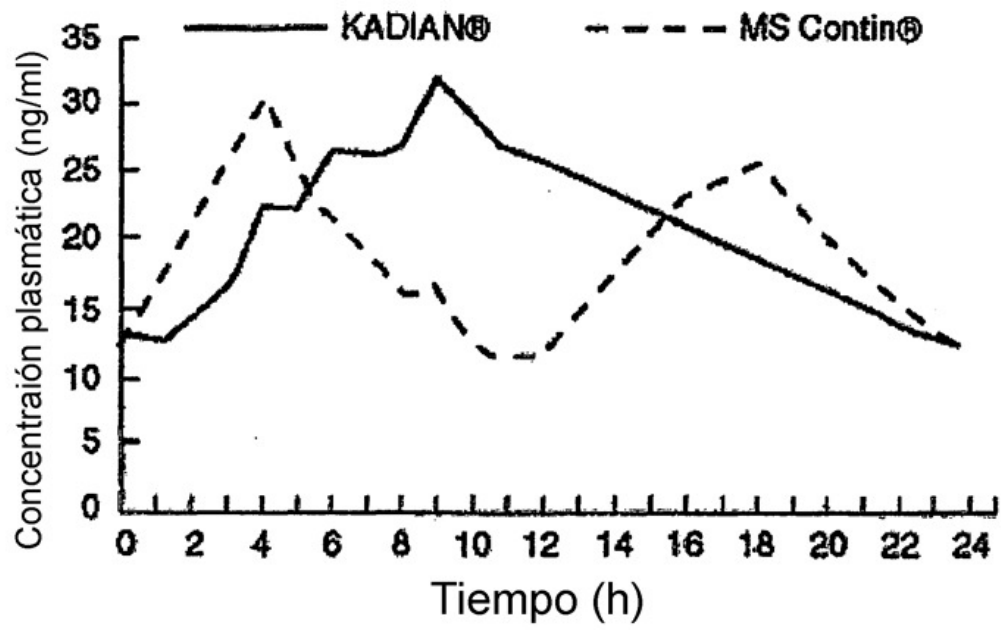


Fig. 18

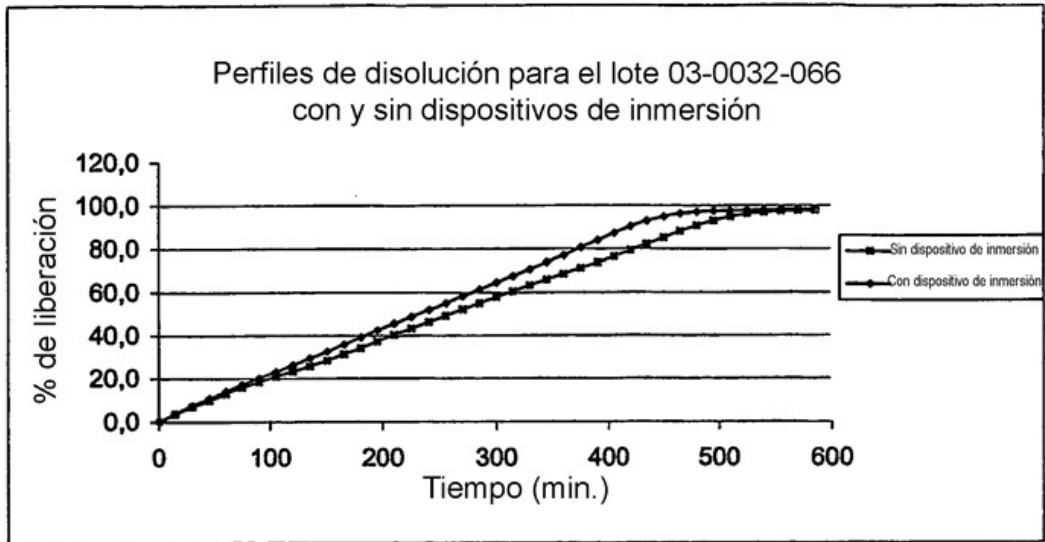


Fig. 19

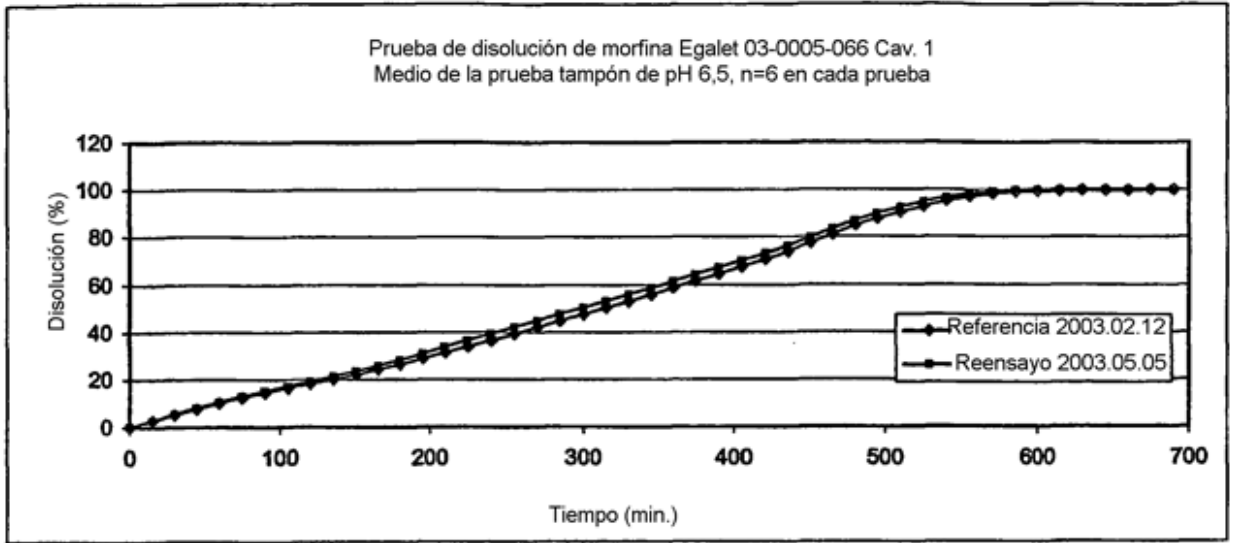


Fig. 20

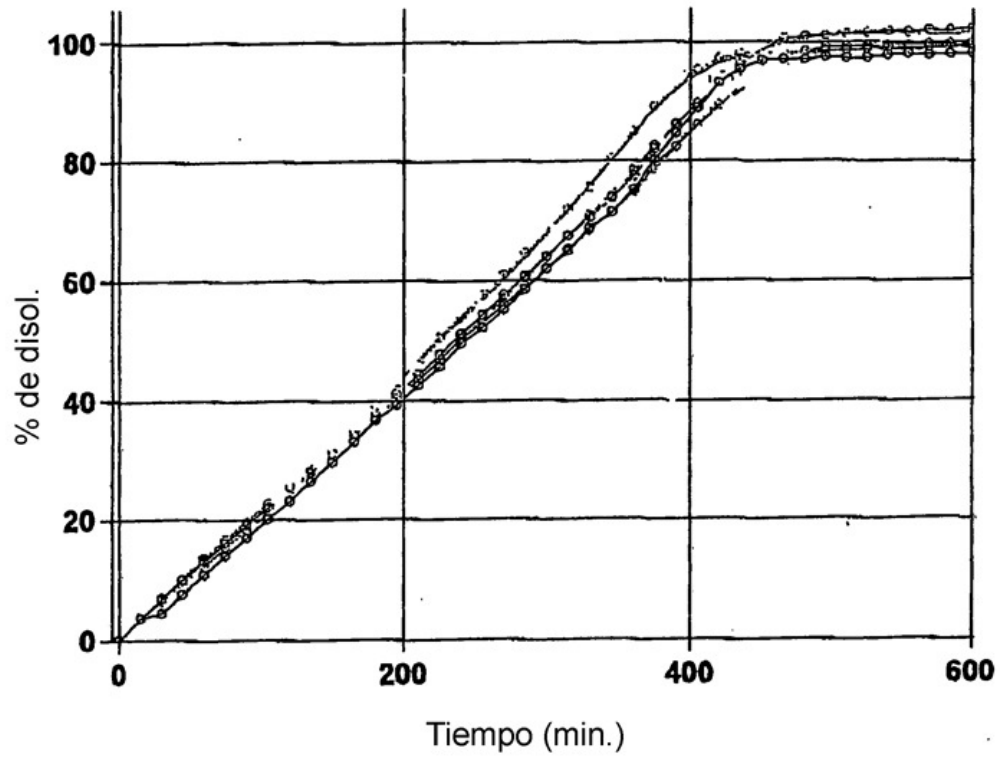


Fig. 21