

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 080**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/EP2010/058323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10142814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10725419 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2440189**

54 Título: **Reducción de las fluctuaciones plasmáticas de opioides**

30 Prioridad:

12.06.2009 FR 0953951
12.06.2009 US 213483 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

73 Titular/es:

ETHYPHARM (100.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92210 Saint-Cloud, FR

72 Inventor/es:

HERRY, CATHERINE;
BOYER, MARYLINE;
VAUZELLE-KERVROEDAN, FRANÇOISE y
OURY, PASCAL

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

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

ES 2 608 080 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

Reducción de las fluctuaciones plasmáticas de opioides.

5 La presente invención tiene por objeto un comprimido matricial de liberación prolongada de por lo menos un opioide para su utilización como medicamento que permita disminuir las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas de dicho opioide.

10 Es bien conocido que cuando los opioides se administran por vía oral, son eficaces sólo si se administran con bastante frecuencia y a dosis suficientemente elevadas.

15 La actividad de los opioides en el hombre está directamente relacionada con la concentración plasmática de opioides. Además, existe una relación general entre la concentración creciente plasmática de opioides y la frecuencia creciente de los efectos secundarios desfavorables relacionados con la dosis, en particular náuseas, vómitos, somnolencia, y depresión respiratoria.

20 Así, el tratamiento y la gestión de dolor por la utilización de formas galénicas que contienen unos principios activos tales como los opioides, necesitan que la liberación de dicho principio activo se haga sobre unos periodos prolongados con el fin de proporcionar un efecto terapéutico eficaz. Es asimismo deseable que las formulaciones farmacéuticas que comprenden unos opioides proporcionen una dosis suficiente evitando al mismo tiempo las variaciones importantes de concentraciones plasmáticas ("peak to trough") y los episodios de reaparición de dolor o de dolores agudos ("breakthrough pain") en los pacientes.

25 Entre los opioides fuertes, la morfina es probablemente la molécula más preferida para el tratamiento de dolores severos. La morfina se absorbe bien por vía oral, pero sufre una fuerte extracción hepática, de manera que su biodisponibilidad puede disminuir hasta un 20-30%.

30 Existen varias formas farmacéuticas de morfina comercializadas, por ejemplo bajo los nombres de Skenan[®] y Moscontin[®]. Estas formulaciones farmacéuticas tienen un tiempo de acción de 12 horas, y son dosificadas a 10, 30, 60, 100 mg y 200 mg de sulfato de morfina. Estas formas farmacéuticas deben ser administradas al menos dos veces por día.

35 El Kanapol[®] presentado en forma de gránulos en unas cápsulas dosificadas a 20, 50 y 100 mg, tiene una duración de 24 horas.

Existen otros opioides fuertes tales como la hidromorfona o la oxycodona.

40 La hidromorfona (Sophidone[®] dosificada a 4, 8, 16 y 24 mg) es un derivado semisintético de la morfina cuya potencia analgésica es del orden de 7,5 veces la de la morfina. Es una alternativa oral a la morfina. Está indicada durante dolores intensos de origen canceroso, en caso de resistencia y/o intolerancia (por ejemplo: trastornos cognitivos, somnolencia y alucinaciones) o de resistencia a la morfina.

45 La oxycodona es un derivado semisintético de la morfina cuya potencia analgésica es del orden de dos veces la de la morfina. Es una alternativa oral a la morfina por diferentes razones farmacológicas, en particular en caso de resistencia o de intolerancia.

50 Se comercializa en una forma de liberación prolongada (Oxycontin LP[®] u Oxygesic[®] 10, 20 y 40, 80 mg) e inmediata (Oxynorm[®] 5, 10, 20 mg). La indicación de la autorización de comercialización (AMM) la reserva al tratamiento de dolores intensos de origen canceroso o en caso de resistencia o de intolerancia a la morfina.

55 Se puede citar también el documento WO 2004084868 que describe una forma farmacéutica de liberación prolongada que comprende una matriz a base de un polietilenglicol, de un polietilenoóxido y de un bloque copolímero de etilenoóxido que incluye un opioide y un recubrimiento a base de derivados celulósicos que libera más del 75% del opioide entre 4 y 10 horas según una cinética de orden cero. Este documento enseña también que las composiciones comerciales MS Contin[®] (administrada dos veces por día) y Kadian[®] (administrada una vez por día) muestran unas fluctuaciones de concentraciones plasmáticas tales que el mínimo de concentración plasmático es inferior a la mitad de la concentración plasmática máxima.

60 El documento EP 0 609 961 describe una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende un núcleo que contiene un agonista opiáceo y un recubrimiento que contiene un polímero insoluble independientemente del pH, un compuesto soluble en un ácido a un pH de 1 a 4 y un polímero enterosoluble, más o menos insoluble a un pH de 1 a 4, liberando dicha composición el opiáceo, al estado estacionario con un T_{max} de 4,5 horas o más.

65 El documento WO 96/00066 describe unos comprimidos de morfina, para la administración oral, de liberación controlada. Estos comprimidos son obtenidos por compresión sucesiva de dos composiciones: una primera composición denominada "terapéutica" obtenida por granulación húmeda de una mezcla que contiene sulfato de

5 morfina, uno o varios polióxidos de alquileo y polivinilpirrolidona, y una segunda composición obtenida por granulación húmeda de una mezcla que contiene un polióxido de alquileo, cloruro de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa. El comprimido así obtenido comprende una composición de principio activo recubierto de una membrana semipermeable porosa que controla la velocidad de liberación de dicho principio activo.

10 Las patentes US nº 4.861.598 y US nº 4.970.075 describen unas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que pueden incluir la oxicodona. Las composiciones farmacéuticas descritas contienen como excipientes un alcohol alifático que contiene de 10-18 átomos de carbono y una resina acrílica. En una composición ejemplificativa, el 43% de oxicodona se libera en una hora y el 100% en 5 horas; en otro ejemplo, el 16% de oxicodona se libera en una hora y el 100% en 9 horas.

15 Las solicitudes WO 2007/099154 y WO 2007/0099152 depositadas por la solicitante, describen unos comprimidos matriciales insolubles en agua capaces de liberar oxicodona en el organismo de manera prolongada en el tiempo, preferentemente durante periodos superiores a 12 horas y más preferentemente superiores a 20 horas.

Los comprimidos matriciales recubiertos de etilcelulosa, también denominados comprimidos "QD" que se describen en las solicitudes WO 2007/099154 y WO 2007/099152 han sido desarrollados para ser administrados en una sola toma por día (forma once-a-day).

20 Un objetivo esencial de la presente invención es por lo tanto mejorar la gestión del dolor por la utilización de formulaciones farmacéuticas de opioides de liberación prolongada que presenta unos rendimientos farmacocinéticos tales que las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas de opioides se reducen en gran medida.

Definiciones

25 Se hace referencia a un comprimido matricial según la invención para designar un comprimido cuya estructura interna es homogénea e idéntica del centro hacia la periferia del comprimido. Así, los comprimidos de la presente invención, son unos compuestos de una mezcla homogénea de principio activo en forma de polvo o de gránulos y de una matriz de compresión a base de por lo menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende los polímeros de retardo pH independientes e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas, tal como se define en la reivindicación 1.

30 En el contexto de la presente invención, se hablará de matriz de compresión para designar el conjunto de los excipientes que participan en la cohesión del comprimido. Dicha matriz de compresión es al mismo tiempo insoluble en agua, y posee una cierta permeabilidad (matriz hidrófila) o una red porosa (matriz inerte) responsable de la liberación progresiva del activo, que no varía en función de las condiciones de pH del medio.

35 El término "mezcla por compresión" se utiliza en la presente solicitud para designar el conjunto de los constituyentes del comprimido (el o los principios activos, granulados o no y los constituyentes de la matriz de compresión) antes de su compresión en forma de comprimido.

40 En el contexto de la presente invención, la expresión "estado de equilibrio (steady-state), significa el estado farmacocinético estacionario que se alcanza después de las tomas repetidas de la misma forma galénica. Este estado de equilibrio se alcanza generalmente después de 4 a 5 semividas del medicamento con unas oscilaciones de concentraciones plasmáticas del opioide de entre un $C_{ss_{max}}$ y un $C_{ss_{min}}$.

45 La evaluación en tomas repetidas permite medir los parámetros habituales de biodisponibilidad (AUC_{ss} , $C_{ss_{max}}$, $T_{ss_{max}}$), pero da cuenta también de la importancia de las fluctuaciones entre las concentraciones máximas ($C_{ss_{max}}$) y mínimas ($C_{ss_{min}}$) al equilibrio.

50 C_{max} o concentración plasmática máxima es el pico de concentración que representa el punto en el que la concentración plasmática es la más elevada de toda la cinética. Este pico se mide después de la toma de una dosis única de un opioide.

55 $C_{ss_{max}}$ significa la concentración plasmática máxima al estado de equilibrio.

T_{max} es el valor del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. Este valor es indicativo de la velocidad de adsorción de una sustancia farmacéutica activa.

60 $T_{ss_{max}}$ significa el valor del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima en estado de equilibrio.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} y T_{max} se deducen directamente de los puntos experimentales.

65 La administración repetida de un medicamento puede implicar una cierta acumulación del medicamento, o de sus metabolitos, cuya importancia depende del esquema posológico utilizado.

Es decir, un medicamento M administrado por vía oral a una dosis D en un intervalo de tiempo de administración τ . El medicamento se administra a pesar de que la dosis anterior no está aún totalmente eliminada, la cantidad administrada se añade por lo tanto a la cantidad no eliminada que proviene de las dosis anteriores (principio de superposición). Después de un cierto tiempo, la cantidad de medicamento absorbido entra en un cierto equilibrio de velocidad con la cantidad de medicamento eliminado durante el intervalo τ ; se alcanza entonces un estado de equilibrio. Cualquier readministración de producto a intervalo τ no modificará más este estado. Las concentraciones fluctúan entre una concentración mínima $C_{ss_{min}}$ y una concentración máxima $C_{ss_{max}}$. Cuando la velocidad de entrada está perfectamente equilibrada con la velocidad de eliminación, este estado de equilibrio está representado por un pseudoplatillo, $C_{ss_{max}}$ y $C_{ss_{min}}$ son entonces muy próximos.

En el contexto de la presente invención, se entiende por “administración oral repetida” la administración de la formulación de la presente invención a una dosis D con un intervalo de tiempo de administración τ que está comprendido entre 8 y 14 horas, preferentemente comprendido entre 11 y 13 horas, de manera particularmente preferida de 12 horas.

Los parámetros de “fluctuación” (“fluctuation”) y “diferencia de concentración” (“swing”) se expresan en % y se calculan según las ecuaciones siguientes:

$$-Fluctuation : 100 * (C_{max} - C_{min}) / C_{av}$$

Representando C_{av} la concentración media (“concentration average”), representando AUC (zona debajo de la curva) sobre el intervalo de tiempo dividido por el intervalo de tiempo: $C_{av} = AUC\tau/\tau$.

En el contexto de la presente invención, la expresión “reducción de fluctuaciones” puede significar la reducción del número de picos y valles o preferentemente un valor del parámetro “fluctuación” comprendido entre el 25% y el 50%, o también más preferentemente inferior al 25%.

$$-Swing : 100 * (C_{max} - C_{min}) / C_{min} = \Delta$$

Se entiende por un perfil plasmático que muestra unos “picos y valles” un perfil plasmático con unas modulaciones muy pronunciadas, pudiendo el pico corresponder al C_{max} y el valle a una concentración plasmática obtenida después de la eliminación del principio activo.

Por lo tanto es muy ventajoso disponer de una forma de liberación modificada que puede permitir la obtención de un perfil de concentración plasmático en platillo que se obtendría después de la perfusión a caudal constante a fin de nivelar los fenómenos de picos y valles.

El tiempo de semivida $T_{1/2}$ es el intervalo de tiempo necesario para que una concentración C de un medicamento en un líquido biológico o un tejido alcance la concentración C/2.

La zona debajo de la curva, ASC, o AUC “Area under curve”, corresponde a la totalidad de la concentración plasmática sobre un intervalo de tiempo definido.

ASC se expresa en masa (mg, g) x litro⁻¹ x hora, y permite la medición de la biodisponibilidad de un medicamento.

En el contexto de la presente invención, se entiende por perfil que tiene una “fluctuación reducida” un perfil que tiene una diferencia de concentración Δ inferior al 50% y que puede ser semejante al platillo de concentraciones que se obtendría después de la administración intravenosa (IV) de un opioide.

En el contexto de la presente invención, se entiende también por perfil que tiene una “fluctuación reducida” un perfil plasmático mantenido por encima del 60% o preferentemente por encima del 75% del valor de $C_{ss_{max}}$ durante al menos 10 horas.

55 Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa los perfiles plasmáticos de oxycodona en estado de equilibrio (steady-state) calculados mediante el método “interpolación-adición”, de los comprimidos de oxycodona dosificados a 40 mg según la invención y de los comprimidos de oxycodona del producto de referencia Oxycotin[®] dosificado a 40 mg.

En el contexto de la presente invención, se entiende por “perfil farmacocinético calculado” por el modelo “interpolación-adición”, el perfil que resulta de la adición y la superposición cada τ horas del perfil cinético obtenido en el hombre después de la administración única del producto. El método de cálculo es manual, o bien automatizado por la utilización del programa farmacocinético Win Non Lin[®], más particularmente de la herramienta “non parametric superposition” de este programa.

La figura 2 representa, en estado de equilibrio (después de 5,5 días de administración, es decir 11 dosis), los perfiles plasmáticos medios observados después de administraciones repetidas de una dosis de 40 mg de oxicodona 2 veces por día a voluntarios sanos: comprimidos de oxicodona dosificados a 40 mg según la invención y comprimidos de oxicodona del producto de referencia Oxygesic[®] dosificado a 40 mg, en el intervalo de administración (12h)(en este caso las 12 primeras horas del día 6).

La figura 3 representa los parámetros “fluctuaciones y diferencias de concentración” observados (media de los parámetros individuales) después de la administración cada 12 horas a voluntarios sanos durante 5,5 días (11 dosis), de comprimidos de oxicodona dosificados a 40 mg según la invención y de comprimidos de oxicodona del producto de referencia Oxycontin[®] dosificados a 40 mg.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto en el contexto de la presente invención, que se pueden administrar unas formulaciones farmacéuticas preparadas en forma de un comprimido matricial de liberación prolongada a un humano, de manera repetida, dos veces por día, de tal manera que se mantiene la concentración plasmática en opioide obtenida *in vivo* en estado de equilibrio, con una fluctuación reducida, por encima del 60% del valor de $C_{ss_{max}}$, preferentemente por encima del 75% de valor de $C_{ss_{max}}$ durante al menos 10 horas, preferentemente al menos 12 horas, es decir durante todo el intervalo τ y aún más preferentemente de 12 horas hasta 20 horas.

En consecuencia, la invención se refiere a un comprimido matricial de liberación prolongada de al menos un opioide o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando la matriz de compresión de dicho comprimido matricial constituida de al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende los polímeros de retardo pH independientes e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas, tal como se define en la reivindicación 1, para su utilización como medicamento administrado por vía oral de manera repetida a razón de dos tomas por día espaciadas de 8 a 14 horas, preferentemente de 11 a 13 horas, de manera particularmente preferida 12 horas.

La invención se refiere también a la utilización de un comprimido matricial de liberación prolongada de al menos un opioide o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando la matriz de compresión de dicho comprimido matricial constituida de al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende los polímeros de retardo pH independientes e insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas para la fabricación de un medicamento administrado por vía oral de manera repetida a razón de dos tomas por día espaciadas de 8 a 14 horas, preferentemente 11 a 13 horas, de manera particularmente preferida 12 horas.

Dicho medicamento está destinado al tratamiento del dolor.

Ventajosamente, el comprimido según la invención permite mantener la concentración plasmática en opioide obtenida *in vivo* en estado de equilibrio (steady-state) con una fluctuación reducida por encima del 60% del valor del $C_{ss_{max}}$, preferentemente por encima del 75% del valor del $C_{ss_{max}}$, durante más de 8 horas, preferentemente durante al menos 10 horas y de manera aún más preferida al menos 12 horas. Tal resultado no se ha obtenido hasta el momento con las formulaciones de la técnica anterior de tipo gránulos o de tipo comprimidos de acción inmediata o de acción retardada, en una o dos tomas por día.

La utilización de los comprimidos matriciales según la invención permite alcanzar en estado de equilibrio (steady state), una farmacocinética próxima de la de una perfusión a caudal constante (equilibrando la velocidad de entrada la velocidad de eliminación), con un mínimo de variaciones en las concentraciones plasmáticas en opioide. Se trata por lo tanto, disminuyendo las fluctuaciones plasmáticas, de disminuir los picos y valles (“peak and trough”) y por lo tanto limitar los episodios de dolores agudos (breakthrough pain).

La matriz de liberación prolongada del comprimido matricial utilizado según la invención está constituida de al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende los polímeros de retardo pH independientes y/o insolubles en agua, los excipientes minerales y sus mezclas, tal como se define en la reivindicación 1.

Ventajosamente, la utilización de los comprimidos matriciales de liberación prolongada de la presente invención permite obtener el estado de equilibrio, después de la administración cada 10 a 14 horas, preferentemente cada 12 horas de los niveles.

Ventajosamente, la utilización de los comprimidos matriciales de liberación prolongada según la invención presenta por un lado un parámetro “diferencia de concentración” inferior al 50%, preferentemente inferior al 25% y, por otro lado un parámetro “fluctuación” inferior al 50%, preferentemente inferior al 25%, en “steady state” después de la administración repetida cada 10 a 14 horas, preferentemente cada 12 horas.

Aún más ventajosamente, la utilización según la invención cada 10 a 14 horas, preferentemente cada 12 horas de los comprimidos matriciales de liberación prolongada de la presente invención permite observar unas variaciones de

concentraciones en “steady state” (diferencia entre $C_{ss_{max}}$ y $C_{ss_{min}}$) reducidas a menos del 30% del valor del C_{max} , preferentemente reducidas al menos del 20% del valor de C_{max} y aún más preferentemente reducidas hasta aproximadamente 14%.

5 Aún más ventajosamente, la utilización según la invención de los comprimidos matriciales de liberación prolongada de la invención permite disminuir las fluctuaciones plasmáticas, disminuir los “picos y valles” (“peak and trough”) y por lo tanto limitar las reapariciones del dolor relacionadas con disminuciones de concentraciones, incluso limitar los episodios de dolores agudos (breakthrough pain”). Debido a los valores de concentraciones máximas reducidas, la utilización según la presente invención permite disminuir ciertos efectos secundarios tales como náuseas,
10 somnolencias u otros efectos secundarios cognitivos.

La utilización de los comprimidos matriciales de liberación prolongada de la invención presenta una disolución y una liberación de opioide de menos del 30% en 4 horas, menos del 80% en 16 horas, tal como se mide conforme al método de la paleta giratoria a 100 rpm según la farmacopea US, en un medio de disolución constituido de 900 ml
15 de medio acuoso pH 6,8, de tal manera que la C_{max} en opioide, obtenida *in vivo*, se alcance en 8 a 14 horas y preferentemente 10 a 12 horas después de la administración única de la formulación.

Los comprimidos según la invención permiten una liberación prolongada en el tiempo del o de los principios activos opioides contenidos en dicha matriz. Los comprimidos según la invención permiten así una liberación del principio activo en el organismo cuya duración es superior a 8 horas, preferentemente superior a 12 horas, aún más preferentemente superior a 20 horas.

La matriz de compresión de los comprimidos según la invención representará del 50 al 98% en peso del peso total de los comprimidos, aún más ventajosamente, del 85 al 95% en peso del peso total de dichos comprimidos.

25 Los polímeros de retardo, insolubles en agua y pH independientes utilizables en la constitución de la matriz de los comprimidos según la invención son las mezclas de polímeros tales como la mezcla de celulosa microcristalina y de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20) (comercializada bajo el nombre de marca Kollidon® SR).

30 Los polímeros de retardo, insolubles en agua y pH independientes según la presente invención pertenecen al grupo que comprende los derivados celulósicos, la mezcla de celulosa microcristalina y de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20) (comercializado bajo el nombre de marca Kollidon® SR).

35 Según un modo de realización ventajoso de la invención, la matriz de compresión está constituida de una mezcla (1:1) de celulosa microcristalina y de la mezcla [acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20) (comercializado bajo el nombre de marca Kollidon® SR)].

Ventajosamente, estos dos polímeros representan cada uno una proporción en peso de entre el 35 y el 45% del peso total de dicha matriz de compresión.

40 La matriz de compresión puede, ventajosamente, además de los excipientes de la matriz de compresión, contener uno o varios excipientes destinados o bien a favorecer el desarrollo del proceso de compresión tales como unos agentes antiaglutinantes como la sílice coloidal, el talco, el estearato de magnesio, el polietilenglicol (PEG) o el estearato de calcio, o bien a mejorar la cohesión de los comprimidos durante la compresión, tales como los agentes aglutinantes utilizados clásicamente en esta función, en particular los almidones, los derivados celulósicos, o bien unos agentes de carga, o bien unos lubricantes, o bien unos plastificantes, o bien unos agentes de relleno, o bien unos edulcorantes o colorantes. Cuando están presentes, se utilizan estos excipientes de manera clásica a razón del 0,1 al 10% en peso del peso total de la matriz de compresión, preferentemente de 0,5 a 5% en peso.

50 Según una forma de realización particular de la invención, los comprimidos se recubren con la ayuda de una envoltura externa. Se podrán utilizar para este fin diferentes grados de etilcelulosa o de polímeros metacrílicos bien conocidos por el experto en la materia.

55 El o los excipientes utilizados para el recubrimiento se aplican de manera conocida por el experto en la materia en cantidad necesaria para obtener la o las funciones buscadas.

Estos excipientes pueden se pueden aplicar a la superficie del comprimido de manera clásica por pulverización de una solución o suspensión del agente de recubrimiento en un disolvente, en turbina perforada o en lecho fluidizado por ejemplo.

60 Cuando el polímero de recubrimiento del comprimido es un polímero de retardo, los comprimidos recubiertos según la invención pueden sufrir ventajosamente una fase de maduración de dicho polímero de recubrimiento a fin de garantizar su estabilidad física y química. Esta etapa se realiza en condiciones de temperatura controlada, inferior a la temperatura de fusión del principio activo durante un tiempo controlado que depende del polímero de recubrimiento y que puede estar comprendido entre 1 minuto y varios meses, para un porcentaje de humedad relativa del 50 al 99%. Esta etapa se puede realizar en estufa o en turbina.

El recubrimiento se puede realizar a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat[®] ECD-30, FMC), ventajosamente en una proporción de etilcelulosa que representa del 2 al 5% en peso del peso total de los comprimidos recubiertos.

5 Los opioides utilizados en el contexto de la invención son preferentemente unos derivados y/o unos alcaloides del opio, naturales o de síntesis tales como la codeína, la narceína, la noscapina, y sus sales. Los activos utilizables según la invención pertenecen además al grupo que comprende la morfina, sus derivados y sus sales, y en particular los morfínicos tales como la folcodina, la nalorfina, la codeína, la dihidrocodeína, la hidromorfina, y los morfinanos tales como la buprenorfina, el butirfanol, el dextrometorfano, la nalbufina, la naltrexona, la naloxona, el nalmefeno, la hidrocodona, la oximorfona y la oxicodona, y de manera general todos los análogos de la morfina y todos los analgésicos morfínicos, tales como el fentanilo, el tramadol, la apomorfina y la etorfina.

10 El o los principios activos que constituyen los comprimidos según la invención pueden representar entre el 5 y el 70% en peso del peso total del comprimido. Ventajosamente, el o los activos representan del 10 al 50% en peso del peso total del comprimido. El o los principios activos pueden ser directamente introducidos en la mezcla para compresión, montados sobre soportes (obtención de microgránulos) o granulados por vía húmeda o seca (obtención de gránulos).

15 Cuando el o los principios activos están presentes en forma de microgránulos, estos microgránulos se pueden obtener de manera clásica por depósito (montaje) del o de los activos en la superficie de soportes farmacéuticamente neutros, tales como microperlas prefabricadas a base de celulosa o de una mezcla de azúcar y de almidón y vendidas bajo el término de "neutral core" o "sugar sheres" o también unos granulados de otros excipientes, como la lactosa por ejemplo. El procedimiento de depósito (montaje) del activo se realiza de manera clásica y conocida por el experto en la materia y puede variar en función de la naturaleza, de la cantidad y de la fragilidad del o de los principios activos a depositar. Así, el depósito (montaje) puede efectuarse por pulverización de una solución o suspensión del o de los principios activos en la superficie del soporte neutro o la pulverización del o de los activos en polvo en la superficie del soporte previamente humidificado con la ayuda de una solución de agente aglutinante.

20 Los gránulos de principio(s) activo(s) pueden también ser obtenidos por granulación por vía seca o por vía húmeda del o de los principios activos de interés, generalmente en presencia de al menos un agente aglutinante y de un líquido de humectación, llegado el caso, según unas técnicas, de nuevo, bien conocidos por el experto en la materia. Los gránulos así obtenidos se mezclan con los excipientes de la matriz de compresión y después la mezcla se comprime.

25 Ventajosamente, los gránulos que comprenden el o los principios activos de interés tienen un diámetro que permite la obtención de un buen rendimiento de compresión, es decir generalmente comprendido entre 100 y 600 μm .

30 Según otra forma de realización de la invención, y cuando su granulometría lo permite, el principio activo se mezcla directamente con los excipientes que constituyen la matriz de compresión, y después la mezcla se comprime directamente.

35 Finalmente, otra forma posible de realización de la invención consiste en mezclar el principio activo con el o los excipientes de la matriz de compresión, después en granular esta mezcla por vía seca o húmeda a fin de obtener unos gránulos directamente compresibles.

40 Ventajosamente, la superficie total del comprimido es inferior a 150 mm^2 . La presente invención es por lo tanto adecuada para la fabricación tanto de comprimidos de baja dosis en activo como de comprimidos altamente dosificados.

45 El activo se puede mezclar directamente en la matriz de compresión o ser mezclado en forma de gránulos o de microgránulos preparados previamente. Esta etapa de granulación mejora la uniformidad de contenido de los comprimidos fabricados. Se realiza de manera preferida por vía húmeda (acuosa u orgánica) para los gránulos o por depósito (montaje) del principio activo en solución o en suspensión sobre soportes neutros para los microgránulos.

50 La compresión se realiza sobre una máquina de comprimir rotativa con estación de pre-compresión. Los parámetros de compresión se deben seleccionar para permitir la generación de los comprimidos de dureza adecuada para la presente invención.

55 Así, según la invención, una forma de realización preferida de los comprimidos matriciales de liberación prolongada comprende la formulación siguiente:

Ingredientes	Porcentaje (%)
Gránulos	
Opioide	10-50
Agente aglutinante	0,1-10
Acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20)	35-45
Celulosa microcristalina	35-45
Recubrimiento	
Polímero de retardo	2-5
Lubricantes	0,1-1
Plastificantes	0,1-2

Típicamente, las formulaciones de la presente invención comprenden una dosificación en opioide comprendida de 1 a 400 mg, por ejemplo 1, 2,5, 5, 10, 15, 25, 40, 50, 60, 80, 120, 160, 200, 300 y 400 mg.

5 Los siguientes ejemplos tienen como objetivo ilustrar la invención.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Fabricación de comprimidos a base de gránulos obtenidos por granulación de oxycodona HCl y de HPMC y de una matriz de compresión constituida de una mezcla (1:1) de dos excipientes [celulosa microcristalina u (PVA/povidona 80:20)]

15 Preparación de los comprimidos

1.1 Preparación de los gránulos de oxycodona

20 Los gránulos son obtenidos por granulación húmeda del principio activo (oxycodona HCl; Mc Farlan Smith, Inglaterra) y de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC grade Pharmacoat® 606, Brenntag) que tiene la función de aglutinante. La granulación se realiza en lecho fluidizado (GCPG-I, Wurster, Glatt, Alemania) por proyección en modo "bottom-spray" de una solución del aglutinante (HPMC) sobre el principio activo en forma de polvo.

25 La oxycodona se introduce en la cuba de lecho fluidizado y se pone en suspensión. La solución aglutinante se pulveriza sobre el polvo que se aglomera para formar los gránulos. Se elimina el agua progresivamente por evaporación y después una etapa final de secado. La etapa final de secado en estufa (16 horas a 60°C se realiza para obtener un contenido en agua final aceptable (inferior al 6%). Las proporciones de HPMC y de oxycodona aparecen en la tabla 1.

30 Tabla 1

Ingredientes	Porcentaje [%]	Masa (g/lote)
Oxycodona HCl	93,54	590,5
HPMC (Pharmacoat® 606)	6,46	40,8
Agua purificada	-	483,9
Total (seco)	100,0	631,3

35 1.2 Preparación de la matriz de compresión

Una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) se realiza en un mezclador cúbico (AR401, Erweka) durante 2 minutos a 40 rpm. La mezcla polivinilacetato/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxycodona preparados como se describe en la etapa 1.1 se añaden a la premezcla y la homogeneización se realiza en un mezclador cúbico durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente, el lubricante (estearato de magnesio, Quimdis) destinado a limitar la adherencia y las fricciones en compresión se añade a la mezcla anterior según los parámetros de mezcla: 5 minutos a 40 rpm.

La cantidad de gránulos de oxycodona utilizada se determina con el fin de fabricar unos comprimidos dosificados a 40 mg de oxycodona.

45 Las proporciones de cada uno de los excipientes se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

Ingredientes	Porcentaje [%]	Masa (mg/comprimido)
Comprimidos	95,96	227,00
HPMC (603)	2,88	6,81
Simeticona (peso seco)	0,01	0,02
Talco	0,86	2,03
Syloid® 244	0,29	0,69
Agua purificada**	N/A	N/A
Total (seco)	100,00	234,5

1.3 Compresión

5 La etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior se realiza sobre una prensa a comprimir (PR-12), Sciav en una fuerza de compresión de 35 kN, con unos punzones oblongos de 11 mm x 5 mm. La compresión se efectúa de manera convencional sin que ni la mezcla para compresión, ni las herramientas de compresión estén sometidas a una etapa de calentamiento antes o después de la etapa de compresión propiamente dicha.

1.4 Recubrimiento

1.4.1 Subrecubrimiento

15 Previamente al recubrimiento por el polímero propiamente dicho, se realiza una etapa de subrecubrimiento sobre los comprimidos.

20 Esta subcapa está destinada a mejorar el estado de superficie de los comprimidos. Está constituida de una mezcla de HPMC (Pharmacoat® 603), de un agente antiespuma (Simeticona, Dow Corning), de un lubricante (talco micronizado, Luzenac (Univar) y de un agente antiestático (Syloid® 244, Keyser & McKay) de tal manera que el HPMC representa una ganancia en peso del 3% con respecto al peso total de los comprimidos desnudos. Las proporciones de cada uno de los excipientes aparecen en la tabla 3.

25 Este subrecubrimiento se realiza de manera clásica en turbina perforada (Trislot).

1.4.2 Recubrimiento

30 El recubrimiento propiamente dicho de los comprimidos previamente sub-recubiertos se realiza también en turbina perforada (Trislot).

35 El recubrimiento se realiza a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat® ECD-30, FMC) con una proporción de etilcelulosa que representa el 2,87% en peso del peso total de los comprimidos recubiertos. La proporción de los diferentes excipientes aparece en la tabla 3. De nuevo, no se realiza ninguna etapa específica de calentamiento de los comprimidos antes o durante la aplicación del sub-recubrimiento o del recubrimiento propiamente dicho.

Tabla 3

Ingredientes	Porcentaje [%]
Comprimidos	95,75
Aquacoat® ECD-30 (seco)	2,87
Sebacato de dibutilo	0,69
Talco	0,52
Syloid® 244	0,17
Agua purificada**	N/A
Total (seco)	100,00

40 **Nota: el agua se elimina durante el procedimiento; N/A: No aplicable

Estudio farmacocinético

45 1. Estudio farmacocinético en voluntario sano

Lo comprimidos dosificados a 40 mg fabricados son también analizados *in vivo* a fin de determinar el perfil plasmático de la oxycodona en voluntarios sanos a los que se ha administrado una dosis de dichos comprimidos.

ES 2 608 080 T3

Se realiza un estudio farmacocinético sobre 12 voluntarios sanos hombres y mujeres en ayunas, separados en dos semigrupos.

5 Cada semigrupo recibe sucesivamente los dos tratamientos (comprimidos de la invención y producto de referencia) después de un periodo intermedio sin administración ("wash-out").

El producto de referencia utilizado en este estudio es Oxycontin[®], comprimido de oxycodona de liberación prolongada administrable a razón de dos tomas por día, también dosificada a 40 mg.

10 Las concentraciones plasmáticas (expresadas en ng/ml) para la medición de la evolución de las concentraciones sanguíneas de oxycodona en la sangre se determinaron mediante extracciones sanguíneas en los siguientes tiempos: antes de la administración (t=0), después a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 36 y 48h después de la administración del producto (comprimido de la invención o producto de referencia según la aleatorización).

15 Las concentraciones plasmáticas de oxycodona se midieron después de la administración única de una dosis oral en 12 sujetos sanos. Los parámetros farmacocinéticos resultantes se resumen en la tabla 4.

Tabla 4

Parámetros	Ensayo (invención) (n=12)		Referencia Oxycontin [®] (n=12)	
	Media	CV%	Media	CV%
C _{max} (ng/ml)	34,412	20	53,129	25,0
T _{max} (horas)	10,0	16,6	3,00	34,3
AUC _t (ng h/ ml)	667,109	16,9	611,848	21,9
AUC _∞ (ng h/ ml)	679,846	17,1	614,960	21,7
AUC _{t/∞} (%)	98,17	1,7	99,48	0,3
K _{el} (horas ⁻¹)	0,1154	24,0	0,1561	16,4
T _{1/2 el} (horas)	6,39	28,0	4,56	17,2

Nota: Para los valores de T_{max}, se indica la media; CV: Coeficiente de variación en %; K_{el}: constante de eliminación; T_{1/2 el}: semivida de eliminación.

25 2. Estudio *in silicio*: estimulación de la farmacocinética en estado de equilibrio por "interpolación-adición" a partir de los resultados de la dosis única

30 Se compara la biodisponibilidad calculada del comprimido de la invención con la de una formulación de oxycodona de referencia (OxyContin[®] dosificado a 40 mg), después del cálculo de los perfiles en "steady state" de cada uno de los voluntarios a partir de su propio perfil a dosis única (estimulación de una dosis repetida de 4 días en 12 voluntarios sanos). El perfil medio, los parámetros medios son por lo tanto la media de los perfiles individuales y de los parámetros individuales. Así, se tiene en cuenta la variabilidad interindividual en el cálculo.

35 Los parámetros farmacocinéticos calculados en estado de equilibrio de la oxycodona se reúnen en la tabla 5 siguiente:

Tabla 5

	OxyContin [®] 40mg en equilibrio (calculado)		Ensayo oxycodona (invención) 40mg en equilibrio (calculado)	
	Parámetro medio	Min-Max	Parámetro medio	Min - Max
C _{ssmax} (ng/ml)	74,25	62-121	62,7	48 - 79,5
C _{ssmin} (ng/ml)	29,3	21,9-41,7	50,7	36,7 - 65,5
Diferencia de concentración (%)	156,6	105,7 - 218,7	24,1	12,8 - 43,7
Fluctuación (%)	87,9	66,6 - 117,2	21,4	12,1 - 37
C _{av} (ng/ml)	51,2	39,4 - 79,2	56,5	43,4 - 69,6
AUC _{ss} (ng/ml.h)	614,6	472,4 - 950,4	678,4	520,9 - 835,7
C _{ssmax} -C _{ssmin} (ng/ml)	60,5	54,3 - 65,5	19,1	14,4 - 30,4

40 Los parámetros "fluctuación" y "diferencia de concentración" de la formulación según la invención presentan unos valores redondeados respectivos del 21 y el 24%.

3. Bioequivalencia *in silico*: bioequivalencia efectuada a partir de los parámetros individuales calculados

	Relación	Intervalo de confianza 90%
AUCt	113,3	105,3 - 121,9
Diferencia de concentración	14,34	11,84 - 17,35
Fluctuación	22,53	19,08 - 26,6

Los parámetros “fluctuación” y “diferencia de concentración” presentan una relación con respecto a la referencia respectivamente del 14,3% y el 22,5%, es decir una reducción del 85% y del 77%.

5 **Ejemplo 2**

1. Fabricación de comprimidos recubiertos con la ayuda de un recubrimiento externo de Aquacoat® ECD-30 (etilcelulosa) a base de gránulos obtenidos por granulación de oxycodona HCl y HPMC y de una matriz de compresión constituida de una mezcla (1:1) de dos excipientes [celulosa microcristalina y (PVA/povidona 80:20)]

10

Preparación de los comprimidos

1.1 Preparación de los gránulos de oxycodona

15

Los gránulos se obtienen por granulación húmeda del principio activo (oxycodona HCl: Mc Farlan Smith, Inglaterra) y de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC grado Pharmacoat® 606, Brenntag) que tiene la función de aglutinante. La granulación se realiza en lecho fluidizado (GCPG-I, Wurster, Glatt, Alemania) por proyección en modo “bottom-spray” de una solución del aglutinante (HPMC) sobre el principio activo en forma de polvo.

20

La oxycodona se introduce en la cuba del lecho fluidizado y se pone en suspensión. La solución aglutinante se pulveriza sobre el polvo que se aglomera para formar los gránulos. El agua se elimina progresivamente por evaporación y después al final de una etapa final de secado. La etapa final de secado en estufa (16 horas a 60°C se realiza para obtener un contenido en agua final aceptable (inferior al 6%). Las proporciones de HPMC y de oxycodona aparecen en la tabla 6.

25

Tabla 6

Ingredientes	Porcentaje [%]
Oxycodona HCl	95,9
HPMC (Pharmacoat® 606)	4,1
Agua purificada	-
Total	100,0

30

1.2 Preparación de la matriz de compresión

Se realiza una premezcla de celulosa microcristalina (Avicel® PH102, FMC) y sílice precipitada (Syloïd® 244, Keyser & Mc Kay) en un mezclador cúbico (AR401, Erweka) durante 2 min a 40 rpm. La mezcla polivinilacetato/povidona (80:20) (Kollidon® SR, BASF) y los gránulos de oxycodona preparados como se describe en la etapa 1.1 se añaden a la premezcla y se realiza la homogeneización en un mezclador cúbico durante 15 minutos a 40 rpm. Finalmente, el lubricante (estearato de magnesio, Quimdis) destinado a limitar la adherencia y las fricciones en compresión se añade a la mezcla anterior según los parámetros de mezcla: 5 minutos a 40 rpm.

35

La cantidad de gránulos de oxycodona utilizada se determina para fabricar unos comprimidos dosificados a 40 mg de oxycodona.

40

Las proporciones de cada uno de los excipientes se resumen en la tabla 7.

Tabla 7

Ingredientes	Porcentaje [%]	Masa (mg/comprimido)
Gránulos de oxycodona	19,47	43,80
Kollidon® SR	39,92	89,81
Avicel® PH102	39,92	89,81
Syloïd® 244	0,20	0,46
Estearato de magnesio	0,50	1,13
Total	100,00	225,00

45

1.3 Compresión

La etapa de compresión de la mezcla final obtenida en la etapa anterior se realiza sobre una prensa de comprimir

(PR-12), Sviac bajo una fuerza de compresión de 35 kN con unos punzones oblongos de 11 mm x 5 mm. La compresión se efectúa de manera convencional sin que ni la mezcla para compresión, ni las herramientas de compresión estén sometidas a una etapa de calentamiento antes o durante la etapa de compresión propiamente dicha.

5 1.4 Recubrimiento

El recubrimiento propiamente dicho de los comprimidos se realiza en turbina perforada (Trislot o Glatt).

10 El recubrimiento se realiza a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat® ECD-30, FMC) con una proporción de etilcelulosa que representa el 2,87% en peso del peso total de los comprimidos recubiertos. La proporción de los diferentes excipientes aparece en la tabla 8.

15 Una etapa de calentamiento de los comprimidos se realiza durante la aplicación de dicho recubrimiento.

Tabla 8

Ingredientes	Porcentaje [%]
Comprimidos	95,75
Aquacoat® ECD-30 (seco)	2,87
Sebacato de dibutilo	0,69
Talco	0,52
Syloid® 244	0,17
Agua purificada**	N/A
Total (seco)	100,00

** Nota: el agua se elimina durante el procedimiento; N/A: no aplicable

20 2. Estudio de farmacocinética en dosis repetidas en el voluntario sano: caracterización del perfil farmacocinético del comprimido de la invención en estado de equilibrio

25 Se realiza un estudio farmacocinético sobre 30 voluntarios sanos hombres y mujeres en ayunas, separados en dos semigrupos.

30 Cada semigrupo recibe sucesivamente los dos tratamientos (comprimidos de la invención y producto de referencia administrados 2 veces por día durante 5,5 días (11 tratamientos por periodo)) después de un periodo intermedio sin administración ("wash-out").

El producto de referencia utilizado en este estudio es Oxygesic®, comprimido de oxicodona de liberación prolongada administrable a razón de dos tomas por día, también dosificada a 40 mg.

35 Las concentraciones plasmáticas (expresadas en ng/ml) para la medición de la evolución de las concentraciones sanguíneas de oxicodona en la sangre se determinaron mediante extracciones sanguíneas en los siguientes tiempos:

- antes de la administración de los días 4 y 5 a fin de verificar el alcance del estado de equilibrio,

40 - después 5 minutos antes de la última administración (día 6), 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 36 y 48h después de esta última administración del producto (comprimido de la invención o producto de referencia según la aleatorización).

45 Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se midieron por lo tanto después de administraciones repetidas cada 12 horas de una dosis oral de 40 mg en 30 sujetos sanos.

Los parámetros farmacocinéticos observados en estado de equilibrio de la oxicodona se reúnen en la tabla 9 siguiente:

50 Tabla 9

	Oxygesic® 40mg en equilibrio		Ensayo de oxicodona (invención) en equilibrio	
	Parámetro medio	CV (%)	Parámetro medio	CV (%)
Cssmax (ng/ml)	63,792	20,7	51,719	25,3
Cssmin (ng/ml)	26,299	27,2	36,890	40,2
Diferencia de concentración (%)	148,13	22,9	70,38	113

ES 2 608 080 T3

Fluctuación (%)	83,86	16,8	42,86	57,6
Cav (ng/ml)	45,411	23,0	42,365	27,0
AUCSST (ng/ml.h)	544,937	23,0	508,381	27,0
Cssmax-Cssmin (ng/ml)	17,65	8,66	37,49	8,37

Los parámetros “fluctuación” y “diferencia de concentración” de la formulación según la invención presentan unos valores redondeados respectivos del 43 y el 70%.

- 5 Los parámetros “fluctuación” y “diferencia de concentración” presentan una relación con respecto a la referencia respectivamente del 44% y el 33%, es decir una reducción del 56% y el 67%.

Conclusión

- 10 En el plano farmacocinético, las características de la presente invención han permitido poner en evidencia las ventajas siguientes:

- reducción de los valores de concentraciones máximas en estado de equilibrio, conservando al mismo tiempo los mismos AUC (misma biodisponibilidad),
- 15 - disminución de las fluctuaciones en “estado de equilibrio” (parámetros “fluctuación” y “diferencia de concentración”, diferencia entre Cssmax y Cssmin),
- 20 - conservación de las concentraciones por encima del valor del 75% de Cssmax durante un intervalo de tiempo aumentado.

En el plano clínico, las características de liberación de las formas galénicas de una sustancia farmacéuticamente activa han permitido descubrir las siguientes ventajas:

- 25 - conservación de las concentraciones plasmáticas eficaces y caso constantes en estado de equilibrio (prácticamente sin fluctuación ni diferencia de concentración), durante un tratamiento crónico, con unas tomas repetidas de la forma galénica de la presente invención cada 12 horas,
- 30 - conservación de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio a un nivel reducido, limitando así la aparición de efectos secundarios tales como náuseas, somnolencia u otros efectos secundarios cognitivos,
- limitación de los “picos y valles” o “peak and trough”, con limitación de la aparición de dolores que reaparecen relacionados con las concentraciones plasmáticas, y limitación de los “breakthrough pain”.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido matricial de liberación prolongada de por lo menos un opioide o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende un matriz de compresión que representa de 50 a 98% en peso del peso total de dicho comprimido y está constituida por una mezcla de celulosa microcristalina y de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona (80:20), para su utilización para limitar los episodios de dolores agudos por su administración por vía oral de manera repetida a razón de dos tomas al día separadas de 8 a 14 horas, preferentemente de 10 a 13 horas.
- 10 2. Comprimido matricial para su utilización según la reivindicación 1, recubierto por un polímero de efecto retardante, preferentemente la etilcelulosa.
- 15 3. Comprimido matricial para su utilización según la reivindicación 1 o 2, que mantiene la concentración plasmática en opioide obtenida *in vivo* en estado de equilibrio (steady-state) con una fluctuación reducida por encima de 60% del valor del $C_{s_{max}}$, preferentemente por encima de 75% del valor del $C_{s_{max}}$ durante por lo menos 10 horas y preferentemente por lo menos 12 horas.
- 20 4. Comprimido matricial para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que presenta un parámetro "diferencia de concentración" inferior a 50%, preferentemente inferior a 25%.
- 25 5. Comprimido matricial para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que presenta un parámetro "fluctuación" inferior a 50%, preferentemente inferior a 25%.
- 30 6. Comprimido matricial para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que presenta una disminución de las fluctuaciones plasmáticas y de los "picos y valles" por una limitación de las reapariciones del dolor relacionadas con las disminuciones de las concentraciones y por una limitación de los episodios de dolores agudos.
- 35 7. Comprimido matricial para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que presenta una disminución de ciertos efectos secundarios tales como náuseas, somnolencia u otros efectos secundarios cognitivos.
- 40 8. Comprimido matricial para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el opioide se selecciona de entre el grupo que comprende la codeína, la narceína, la noscapina, la morfina, la folcodina, la nalorfina, la dihidrocodeína, la hidromorfona, la buprenorfina, el butorfanol, el dextrometorfano, la nalbufina, la naltrexona, la naloxona, el nalmefeno, la hidrocodona, la oximorfona y la oxicodona, el fentanilo, el tramadol, la apomorfina y la etorfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Comprimido matricial para su utilización según la reivindicación 8, caracterizado por que el opioide es el clorhidrato de oxicodona.

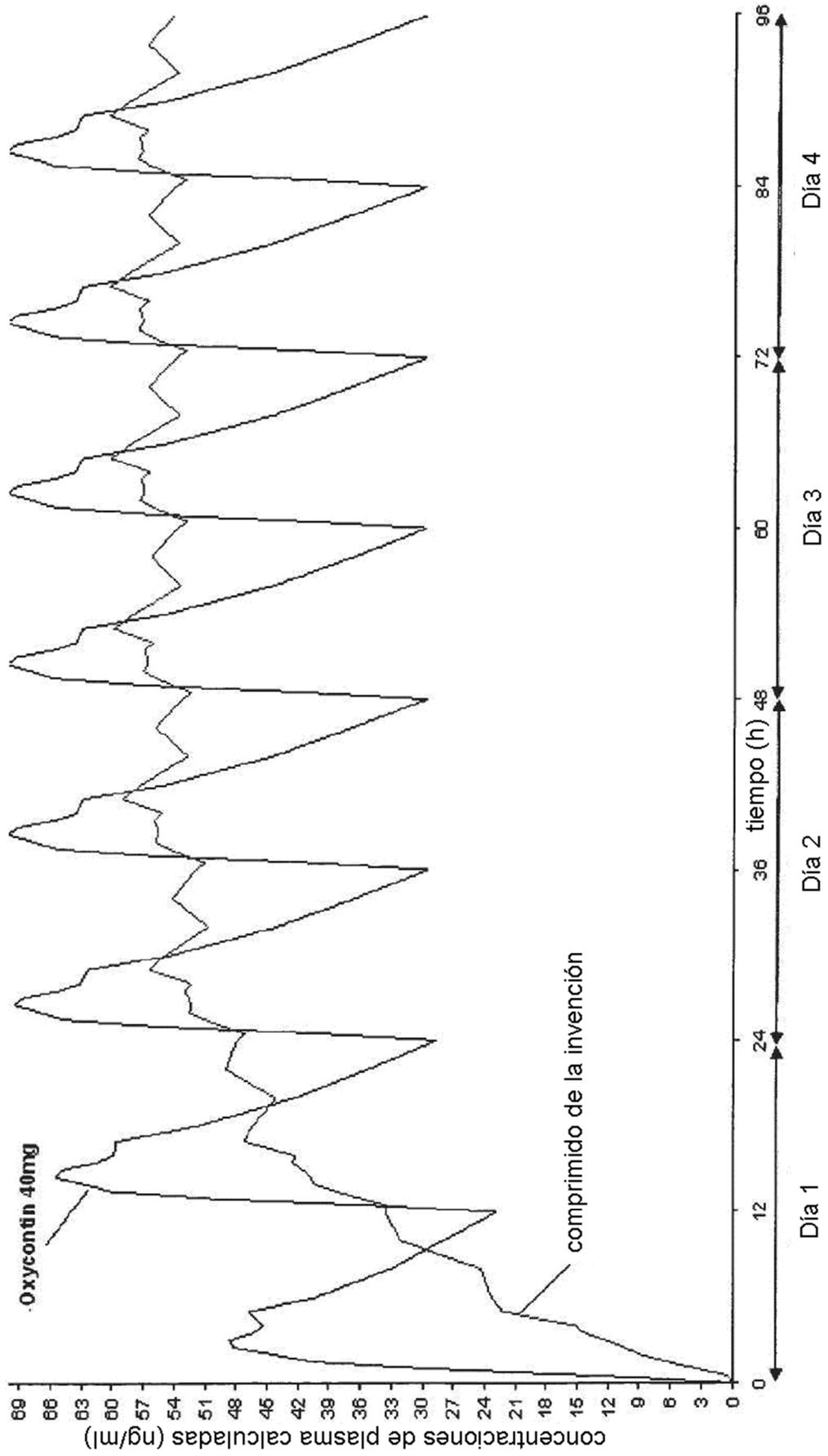


Fig. 1

Figura 2

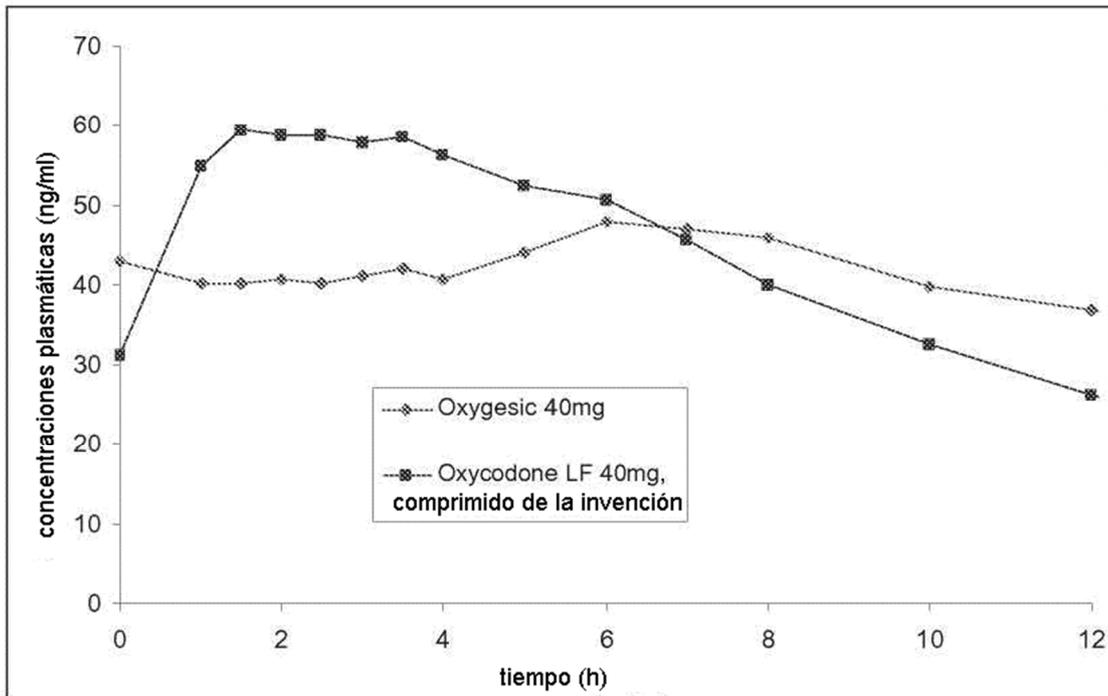


Figura 3

