

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 886**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2011 PCT/US2011/025914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11106416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2011 E 11705797 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2538928**

54 Título: **Formulaciones resistentes al abuso**

30 Prioridad:

**24.02.2010 US 307588 P**

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

**04.08.2017**

73 Titular/es:

**CIMA LABS INC. (100.0%)  
7325 Aspen Lane  
Brooklyn Park, Minnesota 55428, US**

72 Inventor/es:

**HAMED, EHAB y  
KRALING, CARRIE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 628 886 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Formulaciones resistentes al abuso

## 5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención está relacionada con una forma de dosificación oral de hidrocodona -de liberación sostenida- que es adecuada para administrarse en dos dosis diarias.

## 10 ANTECEDENTES

La hidrocodona se administra a los pacientes para paliar el dolor. En el caso de estos pacientes, tratar con el dolor de forma eficaz requiere mantener ciertos niveles sanguíneos de hidrocodona a lo largo del día. Una manera de obtener unos niveles sanguíneos -o niveles en sangre- aceptables, usada de forma habitual en la industria farmacéutica, es suministrar una dosis que contiene un nivel de medicamento mucho más elevado que el necesario para obtener los niveles sanguíneos deseados. Poco después de la ingesta de los comprimidos, los niveles en sangre alcanzan el máximo (o  $C_{max}$ ) en un periodo de tiempo relativamente corto, a menudo horas después de la ingesta ( $T_{max}$ ), y, a partir de entonces, a medida que el cuerpo utiliza, procesa y excreta el medicamento del sistema circulatorio, el nivel en sangre desciende. Si el  $C_{max}$  alcanzado es lo suficientemente elevado, y el cuerpo limpia la sangre lo suficientemente despacio, puede que los niveles sanguíneos no bajen a niveles subterapéuticos durante 4-12 horas o incluso más. Sin embargo, con fármacos como la hidrocodona, este es un sistema de dosificación poco práctico e ineficaz. Además, el paciente corre el riesgo de que unos niveles iniciales tan elevados de principios activos puedan causarle efectos secundarios importantes.

Otro método de administrar hidrocodona incluye el uso de un mecanismo de liberación prolongada. La liberación prolongada puede obtenerse de muchas formas diferentes, y existen muchos perfiles diferentes de liberación que pueden alcanzarse. Esta estrategia no solo puede reducir el número de dosis que han de tomarse cada día; también puede evitar que alguien se vea expuesto a los efectos secundarios que pueden derivarse de unos niveles sanguíneos iniciales innecesariamente altos.

Aquellas personas que pretenden abusar de la hidrocodona 'para colocarse' pueden sentirse frustradas por esta estrategia de liberación prolongada y por otras estrategias de liberación controlada. Estas estrategias pueden prevenir activamente que alguien alcance los elevados niveles de medicamento en sangre que pueden provocarle euforia u otros efectos fisiológicos que esté buscando, pero que los pacientes normales considerarían efectos secundarios poco recomendables o incluso peligrosos. Estos adictos a los medicamentos con receta médica han aprendido a sortear los mecanismos de liberación controlada mediante diversos medios de abuso o uso excesivo, incluyendo la posibilidad de mascar los comprimidos de liberación prolongada o de molerlos o aplastarlos utilizando una mano y un mortero para inyectárselos después, o similares. Otra manera de sortear los revestimientos de liberación controlada es tratar de disolver la forma de dosificación (también llamada 'forma farmacéutica', 'forma de presentación' o 'medio de administración') en un disolvente como agua o etanol. Este último puede resultar particularmente peligroso, ya que la hidrocodona no debe tomarse con alcohol. Dependiendo de la formulación de liberación prolongada, el etanol o el agua pueden funcionar como disolventes, disolviendo o erosionando la forma de dosificación y eludiendo la liberación controlada prevista. Así, el adicto puede administrar el material resultante normalmente, oralmente o por medio de una jeringa.

Un abuso de este tipo puede tener consecuencias de mucho mayor alcance. Por ejemplo, los pacientes de cáncer, los pacientes con dolores pre y postoperatorios, y los pacientes con dolores crónicos debidos a la artritis o a las lesiones de espalda necesitan disponer de medicamentos útiles (por ejemplo, la hidrocodona). Sin embargo, la posibilidad de abuso es un motivo de preocupación constante para los reguladores y los cuerpos de seguridad, puesto que estos medicamentos con receta pueden obtenerse con más facilidad que las sustancias ilícitas realmente ilegales. También existen los problemas sociales relacionados con el uso y el abuso de medicamentos, incluyendo los costes de atención sanitaria, los costes de rehabilitación, el aumento de las tasas criminales relacionado con el apoyo a los hábitos de drogodependencia, y similares.

US 4,959,219 desvela unos revestimientos para partículas individuales, con resina de intercambio iónico, compuestas de etilcelulosa y aceite de maíz o monoglicéridos acetilados.

## RESUMEN

60 La Invención se define y se determina en las reivindicaciones anexas.

Se proporcionan unas formas de dosificación oral de hidrocodona -de liberación sostenida- que son adecuadas para administrarse dos veces al día. La forma de dosificación incluye una matriz que tiene un primer modificador de viscosidad y unos gránulos revestidos (o gránulos recubiertos) que contienen hidrocodona o una forma salina de esta (por ejemplo, bitartrato de hidrocodona). En algunos casos, la forma de dosificación, tal y como se describe en el presente texto, tiene un perfil de liberación tal que, después de 6 horas en 500 ml de ácido

hidroclórico de 0,1 N, se libera menos de alrededor de un 80% de hidrocodona. Además, la forma de dosificación puede ser resistente al alcohol, resistente a la compresión o aplastamiento ('crush resistant', en inglés) y/o resistente a los efectos de la comida. Las formas de dosificación que son resistentes a los efectos de la comida se describen con detalle más adelante. Las formulaciones que son resistentes a los efectos de la comida también pueden describirse afirmando que tienen cambios máximos de  $T_{max}$  de menos de 2 horas, 1,5 horas o 1 hora cuando la  $T_{max}$  medida después de haber comido se compara con la  $T_{max}$  medida en ayunas. Una persona con conocimientos y habilidades comunes en este campo sabrá que las formulaciones que son resistentes al alcohol, resistentes a la compresión o aplastamiento y/o resistentes a los efectos de la comida son más seguras por lo general, ya que su seguridad no depende de la responsabilidad y observancia de un paciente.

En el presente texto se proporciona una forma de dosificación oral de liberación sostenida que es adecuada para administrarse dos veces al día, y que comprende: una matriz, de manera que la matriz comprende un primer modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 10% en peso de la forma de dosificación; y unos gránulos revestidos que comprenden (i) un gránulo, que contiene hidrocodona o una forma salina de esta, como bitartrato de hidrocodona, en una cantidad de entre un 0,1% y un 90% en peso del gránulo, un primer 'film former' (o 'formador de películas') potente en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, y un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene ninguna grasa/cera; y (ii) un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso del gránulo revestido, de manera que el revestimiento comprende un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido. En algunas realizaciones, la liberación de hidrocodona de la forma de dosificación tras 6 horas es de menos de alrededor de un 80%. En algunas realizaciones, la liberación de hidrocodona de la forma de dosificación tras 10 horas es de menos de alrededor de un 85%.

En algunas realizaciones, el porcentaje de hidrocodona liberada después de 2 horas en una solución de 0,1 N de ácido hidroclórico y 40% de alcohol no es más de 10 puntos porcentuales más alto que el porcentaje de hidrocodona liberada en una solución de 0,1 N de ácido hidroclórico en ausencia de alcohol. En algunas realizaciones, la liberación de la hidrocodona de la forma de dosificación 30 minutos después de una modificación oral simulada es de menos de alrededor de un 50%.

El primer modificador de viscosidad se escoge de un grupo que se compone de: alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico reticulado, gelatina, pectinas, gomas, óxidos de polietileno, harina de Konjac, carragenano, goma xantana o mezclas de estos compuestos. Por ejemplo, el primer modificador de viscosidad puede ser un polímero gelificante. En algunas realizaciones, el polímero gelificante se selecciona de un grupo que se compone de:

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa. Por ejemplo, en algunos casos el polímero gelificante puede ser hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunas realizaciones, el primer modificador de viscosidad está presente en una cantidad de entre alrededor de un 5% y un 10% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el primer modificador de viscosidad está presente en una cantidad de alrededor de un 6% en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el primer modificador de viscosidad está presente en una cantidad de alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación.

Tal y como se describe en el presente texto, un gránulo revestido comprende: un gránulo que contiene hidrocodona o una forma salina de esta en una cantidad de entre un 0,1% y un 90% en peso del gránulo, un primer formador de películas potente en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene ninguna grasa/cera; y un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento comprende un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido.

El primer y el segundo formadores de películas potentes se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de: etilcelulosa; copolímero de metacrilato de amonio, tipo B; copolímero de metacrilato de amonio, tipo A; copolímero de aminometacrilato; una dispersión de copolímeros de acrilato de etilo y de metil metacrilato; copolímero de ácido metacrílico, tipo A; copolímero de ácido metacrílico, tipo B; y goma laca. En algunas realizaciones, el primer y segundo formadores de películas potentes son de etilcelulosa. En algunas realizaciones, el primer formador de películas potente y el segundo formador de películas potente son iguales.

En algunas realizaciones, el primer formador de películas potente está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 80% en peso del gránulo. Por ejemplo, el primer formador de películas

potente puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo.

El segundo modificador de viscosidad se selecciona del mismo grupo que se ha descrito previamente en relación con el primer modificador de viscosidad. El segundo modificador de viscosidad se selecciona de un grupo que se compone de: alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico reticulado, gelatina, pectinas, gomas, óxidos de polietileno, harina de Konjac, carragenano, goma xantana o mezclas de estos compuestos. En algunas realizaciones, el segundo modificador de viscosidad se selecciona de un grupo que se compone de: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa. Por ejemplo, el segundo modificador de viscosidad puede ser hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunas realizaciones, el segundo modificador de viscosidad está presente en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 70% en peso del gránulo. Por ejemplo, el segundo modificador de viscosidad puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo.

La grasa/cera puede seleccionarse de un grupo que se compone de: ésteres grasos de glicerol, derivados de glicéridos grasos, ceras o alcoholes grasos. Por ejemplo, la grasa/cera puede seleccionarse de un grupo que se compone de: behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, macroglicéridos de estearoílo, cera de carnaúba, cera de abejas, cera microcristalina y alcohol cetílico. En algunas realizaciones, la grasa/cera es behenato de glicerilo.

La grasa/cera está presente en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido. El gránulo no contiene grasa/cera y el revestimiento del gránulo contiene grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido.

En algunas realizaciones, la sal hidrocodona es bitartrato de hidrocodona. En algunas realizaciones, la hidrocodona o una forma salina de esta está presente en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 60% en peso del gránulo. Por ejemplo, la hidrocodona o una forma salina de esta está presente en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo.

Los gránulos están revestidos o recubiertos y, en algunas realizaciones, el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 70% en peso del gránulo revestido. Por ejemplo, el revestimiento puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido.

En algunas realizaciones, el gránulo revestido contiene menos de alrededor de un 10% de agua en peso del gránulo revestido. Por ejemplo, el gránulo revestido contiene menos de alrededor de un 6% de agua en peso del gránulo revestido.

La forma de dosificación oral de liberación sostenida que es adecuada para administrarse dos veces al día comprende: una matriz, de manera que la matriz comprende un primer modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 10% en peso de la forma de dosificación; y unos gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo, que contiene hidrocodona o una forma salina de esta, en una cantidad de entre un 0,1% y un 90% en peso del gránulo, un primer formador de películas potente en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene ninguna grasa/cera; y un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento comprende un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido.

En algunos casos, la forma de dosificación puede comprender una matriz, de manera que la matriz comprende un primer modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 10, 20 o 30% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona o una forma salina de esta en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 60% en peso del gránulo, un primer formador de películas potente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 80% en peso del gránulo, y un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, y un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 70% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento contiene un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido.

En algunos casos, la forma de dosificación puede comprender una matriz, de manera que la matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo

que contiene hidrocodona en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo; y un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento contiene etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% en peso del gránulo revestido, y behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

La forma de dosificación puede ser resistente a los efectos de la comida. La resistencia a los efectos de la comida se mide utilizando la metodología que se describe en el Ejemplo 4 del presente texto. Normalmente, la resistencia a la comida se identifica comparando los parámetros farmacocinéticos de los sujetos que están en ayunas con los de los sujetos que han comido o se han alimentado (por ejemplo, han consumido una dieta estándar previamente a la administración). En algunas situaciones, una dieta estándar puede ser una dieta alta en grasas (por ejemplo, alrededor de un 50% de las calorías provienen de grasas), una dieta alta en carbohidratos o cualquier otra dieta estándar. Una forma de dosificación que es resistente a los efectos de la comida mostrará un menor cambio porcentual (la diferencia entre los parámetros farmacocinéticos habiendo comido y en ayunas dividida por los parámetros farmacocinéticos en ayunas) en un determinado parámetro farmacocinético en comparación con otra formulación que es menos resistente a los efectos de la comida. Los parámetros farmacocinéticos que son útiles para comparar incluyen el  $C_{max}$  y el  $T_{max}$ . Uno o más de estos parámetros farmacocinéticos pueden compararse en diversos momentos o puntos temporales. Por ejemplo, la formulación que se describe y analiza en el Ejemplo 4, más adelante, mostró un cambio porcentual del  $T_{max}$  de un 25%. Este cambio en el  $T_{max}$  puede compararse con el Ejemplo 5. Los datos del Ejemplo 5 mostraron un cambio porcentual en el  $T_{max}$  de un 38%. Por lo tanto, la formulación del Ejemplo 5 no era tan resistente a los efectos de la comida como la formulación del Ejemplo 4. Cabe destacar que la matriz del Ejemplo 5 contenía grasa/cera. En algunos ejemplos, las formulaciones resistentes a los efectos de la comida presentarán un cambio porcentual en el  $T_{max}$  de menos de un 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5%. Las formulaciones resistentes a los efectos de la comida también pueden proporcionar cambios porcentuales en el  $C_{max}$  de menos de un 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5%.

Además, en el presente texto se proporciona una forma de dosificación que comprende: una matriz, de manera que la matriz contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona en una cantidad de alrededor de un 27% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo; y un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento se compone, principalmente, de etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% en peso del gránulo revestido, y de behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

Además, en el presente texto se proporciona una forma de dosificación que comprende: una matriz, de manera que la matriz contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona en una cantidad de alrededor de un 9% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo; y un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento se compone, principalmente, de etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% en peso del gránulo revestido, y de behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

Además, en el presente texto se proporciona una forma de dosificación que comprende: una matriz, de manera que la matriz contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de alrededor de un 30% en peso del gránulo; y un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento contiene etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 40% en peso del gránulo revestido, y behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

Además, en el presente texto se proporciona una forma de dosificación que comprende: una matriz, de manera que la matriz contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de

un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona en una cantidad de entre alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, e hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de alrededor de un 30% en peso del gránulo; y un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento se compone, principalmente, de etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 40% en peso del gránulo revestido, y de behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

En algunas realizaciones, la liberación de hidrocodona de una forma de dosificación después de 6 horas es de menos de alrededor de un 80% cuando se analiza en 500 ml de 0,1 N de ácido hidrocólico usando un equipo de disolución USP. En algunas realizaciones, el porcentaje de hidrocodona liberada después de 2 horas en una solución de 0,1 N de ácido hidrocólico y 40% de alcohol no es más de 10 puntos porcentuales más alto que el porcentaje de hidrocodona liberada en una solución de 0,1 N de ácido hidrocólico en ausencia de alcohol. En algunas realizaciones, la liberación de la hidrocodona de la forma de dosificación 30 minutos después de una modificación oral simulada es de menos de alrededor de un 50%.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se explican y se describen por medio de las ilustraciones adjuntas y de la siguiente descripción. Otros objetivos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes gracias a la descripción y las ilustraciones y gracias a las reivindicaciones.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 (FIG. 1) muestra un gráfico de la 'Concentración media (+ $\sigma$ ) de Plasma vs. los Perfiles de Tiempo' de la hidrocodona en voluntarios sanos a los que se administraron dosis únicas de comprimidos de 45 mg de hidrocodona ER ('Extended Release' o 'de liberación prolongada') o comprimidos de 4 x 10 mg de hidrocodona IR ('Immediate Release' o 'de liberación inmediata').

La Figura 2 muestra un gráfico de la 'Concentración media (+ $\sigma$ ) de Plasma vs. los Perfiles de Tiempo' de la hidrocodona en voluntarios sanos a los que se administraron dosis únicas de comprimidos de 15 mg de hidrocodona ER (ver Tabla 3 de los Ejemplos) en condiciones de ayunas o después de haberse alimentado o con etanol.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan formas de dosificación oral de hidrocodona -de liberación sostenida- que son adecuadas para administrarse dos veces al día. La forma de dosificación incluye una matriz que tiene un primer modificador de viscosidad y gránulos revestidos que contienen hidrocodona o una forma salina de esta (por ejemplo, bitartrato de hidrocodona). En algunos casos, la forma de dosificación, tal y como se describe en el presente texto, tiene un perfil de liberación tal que, después de 6 horas en 500 ml de 0,1 N de ácido hidrocólico, se libera menos de alrededor de un 80% de hidrocodona. Además, la forma de dosificación puede ser resistente al alcohol y/o resistente a la compresión o aplastamiento.

El término 'matriz' hace referencia a un sistema monolítico que comprende partículas (por ejemplo, gránulos coagulados) que contienen sustancias activas, de manera que dichas partículas están dispersas y atrapadas en un continuo de excipientes, esto es, las sustancias 'que conforman la matriz'; ver, por ejemplo, Colombo, P.; Santi, P.; Siepmann, J.; Colombo, G.; Sonvico, F.; Rossi, A.; Luca Strusi, O.; 2008; 'Swellable and Rigid Matrices: Controlled Release Matrices with Cellulose Ethers', en 'Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets', Volumen 2: 'Rational Design and Formulation'; tercera edición; Augsburg, L. y Hoag, S. (editores); Informa Healthcare; Nueva York, Londres. Tal y como se explica con más detalle en el presente texto, los gránulos revestidos que contienen hidrocodona están dispersos en una matriz.

En el presente texto se proporciona una forma de dosificación oral de liberación sostenida que incluye una matriz que comprende un primer modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 10% (por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 10%, incluyendo alrededor de un 6% e incluyendo también alrededor de un 10%) en peso de la forma de dosificación, y gránulos revestidos que comprenden un gránulo y un revestimiento sobre el gránulo.

Las formas de dosificación que se describen en el presente texto pueden tener un perfil de liberación tal que la liberación de hidrocodona de la forma de dosificación después de 6 horas es de menos de alrededor de un 80%. En algunas realizaciones, la liberación de hidrocodona de la forma de dosificación después de 10 horas es de menos de alrededor de un 85%. La liberación de hidrocodona se mide usando un equipo de disolución USP número 2 y 500 ml de una solución de 0,1 N de ácido hidrocólico como medio de disolución.

La forma de dosificación puede ser resistente al alcohol. La resistencia al alcohol se mide usando un equipo de disolución USP número 2 y 500 ml de una solución de 0,1 N de ácido hidrocólico (disolución normal) o una

solución de 0,1 N de ácido hidroclicórico y un 40% de etanol (la concentración de alcohol es de un 40% v/v; disolución de liberación abrupta de la dosis) como medio de disolución. En el caso de una formulación resistente al alcohol, como la que se describe en el presente texto, después de 2 horas en una solución de 0,1 N de ácido hidroclicórico y un 40% de etanol, el porcentaje de liberación de la hidrocodona no es más de 10 puntos porcentuales más alto que el porcentaje de hidrocodona liberada en una solución de 0,1 N de ácido hidroclicórico en ausencia de alcohol. Por ejemplo, si la forma de dosificación libera un 20% de la hidrocodona en la solución de 0,1 N de ácido hidroclicórico en ausencia de alcohol después de 2 horas, entonces una forma de dosificación resistente al alcohol, como la que se describe en el presente texto, no liberará más de un 30% de la hidrocodona en una solución que tenga 0,1 N de ácido hidroclicórico y un 40% de etanol.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación, como la que se describe aquí, puede ser resistente a la compresión o aplastamiento. La resistencia a la compresión se mide usando técnicas diseñadas para simular la manipulación o modificación oral. Estos métodos incluyen depositar un comprimido de la forma de dosificación en un mortero de cerámica (13 cm de diámetro). Después, se usa una mano de mortero para aplicar fuerza verticalmente hacia abajo al comprimido, hasta que este se rompe. El comprimido roto se aplasta aún más realizando un movimiento circular de 360° mientras se aplica fuerza hacia abajo. El movimiento de aplastamiento circular se repite once veces (doce movimientos en total). El polvo resultante se pasa a un recipiente de disolución para medir la liberación del medicamento 'in vitro'. El perfil de liberación 'in vitro' de las muestras de comprimidos aplastados se obtiene en 500 ml de un medio de disolución de 0,1 N de ácido hidroclicórico. Las muestras se agitan a 50 r.p.m. usando un equipo USP 2 (paletas) a 37° C. Después de 30 minutos en el medio de disolución, una forma de dosificación resistente al aplastamiento presenta una liberación de hidrocodona de la forma de dosificación de menos de alrededor de un 50%.

Las formas de dosificación que se describen en el presente texto presentan una o más de las características previamente descritas, relacionadas con la liberación prolongada y la resistencia a la modificación.

Tal y como se describe en el presente texto, un primer modificador de viscosidad es un material que, al disolverse o dispersarse en una solución o dispersión acuosa (por ejemplo, agua) en una concentración de un 2% de p/p (tomando como referencia el material seco), forma una solución/dispersión con una viscosidad de entre alrededor de 100 y alrededor de 200 000 Pa·s (por ejemplo, entre 4000 y 175 000 Pa·s, y entre 75 000 y 140 000 Pa·s) medida a 20° C ( $\pm 0,2^\circ$  C) usando el método de análisis que se describe en la monografía USP 33 sobre la hipromelosa. El primer modificador de viscosidad se selecciona de un grupo que se compone de alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, carbomeros o carbopoles), gelatina, pectinas, gomas (por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto, goma xantana y goma de guar), óxidos de polietileno, harina de Konjac, carragenano o mezclas de estos compuestos. En algunas realizaciones, el primer modificador de viscosidad es hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el primer modificador de viscosidad es un polímero gelificante. Los ejemplos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, el polímero gelificante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Cuando la HPMC se usa en la forma de dosificación, la HPMC puede tener diferentes ratios porcentuales de sustituciones de metil a hidroxipropilo que oscilan entre 30:0 en el tipo A; 29:8,5 en el tipo E; 28:5 en el tipo F y 22:8 en el tipo K (todos ellos están disponibles de la mano de DOW Chemical Company, Midland, Michigan, EE UU) o cualquier otro polímero de HPMC, disponibles de la mano de otros distribuidores como Aqualon.

Los gránulos revestidos de las formas de dosificación que se describen en el presente texto incluyen un gránulo que contiene hidrocodona o una forma salina de esta, y un revestimiento sobre el gránulo. El gránulo revestido comprende un gránulo que contiene hidrocodona o una forma salina de esta en una cantidad de entre un 0,1% y un 90% en peso del gránulo, un primer formador de películas potente en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, y un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene grasa/cera; y un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso del gránulo revestido, y de manera que el revestimiento comprende un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido.

La hidrocodona puede estar presente en la forma de dosificación como compuesto neutro o como forma salina (por ejemplo, bitartrato de hidrocodona). Tal y como se utilizan en el presente texto, las referencias a la hidrocodona incluyen la hidrocodona y sus sales, especialmente el bitartrato de hidrocodona. Una persona versada en la materia sabrá cómo preparar y seleccionar las formas salinas adecuadas, por ejemplo, tal y como se describe en 'Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use', de P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Wiley-VCH 2002). En algunas realizaciones, la hidrocodona o una forma salina de esta está presente en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 60% en peso del gránulo. En algunas realizaciones, la hidrocodona o una forma salina de esta está presente en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 50% en peso del gránulo. En algunas realizaciones, la hidrocodona o una forma salina de esta está presente en una cantidad de entre

alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo.

Un formador de películas potente es un polímero, que es al menos ligeramente soluble, preferiblemente, soluble en alcohol y, a lo sumo, ligeramente soluble en agua, y forma una película seca de 76 µm (3-mil) con una fuerza de tensión (o resistencia a la tracción) de no menos de 6895 Mpa (1000 lb/in) cuando se mide mediante un equipo de medición de la fuerza de tensión adecuado, como el analizador de texturas fabricado por Texture Technologies, Brookfield, Lloyd Instruments, EE UU, y similares. El primer y segundo formadores de películas potentes se seleccionan de un grupo que se compone de: etilcelulosa; copolímero de metacrilato de amonio, tipo B (Eudragit RS); copolímero de metacrilato de amonio, tipo A (Eudragit RL); copolímero de aminometacrilato (Eudragit E); una dispersión de copolímeros de acrilato de etilo y de metil metacrilato (Eudragit NE); copolímero de ácido metacrílico, tipo A (Eudragit L); copolímero de ácido metacrílico, tipo B (Eudragit S); y goma laca. En algunos casos, el primer formador de películas potente y el segundo formador de películas potente son iguales.

En algunas realizaciones, el formador de películas potente es etilcelulosa (EC). La etilcelulosa es un polímero inerte e hidrofóbico y es básicamente insípida, inodora, incolora, no calórica y fisiológicamente inerte. Existen muchos tipos de etilcelulosa que pueden usarse, siempre y cuando cumplan con los demás requisitos, como la solubilidad en alcohol, que se trata en el presente texto. La etilcelulosa utilizada puede tener un contenido etoxi diferente, como 48,0-49,5%, denominado 'de tipo N'; 49,6-51,5%, denominado 'de tipo T'; y 50,5-52,5%, denominado 'de tipo X'. Todos ellos están disponibles gracias a Aqualon, Hercules Research Center, Wilmington, Delaware, EE UU.

La etilcelulosa utilizada puede tener diferentes pesos moleculares, incluyendo los polímeros de EC de tipo N que forman una solución de un 5% de p/p en tolueno:etanol (80:20), que tienen unos intervalos de viscosidad de 5,6-8,0 mPa·s (centipoises), denominado N7; 8,0-11 mPa·s, denominado N10; 12-16 mPa·s, denominado N14; 18-24 mPa·s, denominado N22; 40-52 mPa·s, denominado N50; y 80-105 mPa·s, denominado N100. La etilcelulosa utilizada también puede tener diferentes grados de sustitución de los grupos etoxi por cada unidad de anhidroglucosa, como 2,65-2,81, en el caso del tipo X. El tipo N tiene valores de 2,46-2,58.

En algunas realizaciones, el primer formador de películas potente está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 80% en peso del gránulo. Por ejemplo, el primer formador de películas potente puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo.

El segundo formador de películas potente está presente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido. En algunos casos, el segundo formador de películas potente puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 40% en peso del gránulo revestido.

En algunas realizaciones, el segundo modificador de viscosidad es igual que el primer modificador de viscosidad utilizado en la matriz de la forma de dosificación. En algunos casos, el segundo modificador de viscosidad es hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el segundo modificador de viscosidad está presente en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 70% en peso del gránulo. En algunas realizaciones, el segundo modificador de viscosidad está presente en una cantidad de entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo, por ejemplo alrededor de un 30% en peso del gránulo.

Tal y como se utiliza en el presente texto, normalmente una grasa/cera es hidrofóbica y sólida a temperatura ambiente (25° C). Las grasas son compuestos basados en ácidos grasos que normalmente tienen un equilibrio hidrofílico/lipofílico (HLB) de alrededor de 6 o menos (por ejemplo, 4 o menos; 2 o menos), y también tienen un punto de fusión de al menos 30° C (por ejemplo, al menos 40° C; al menos 50° C). En una realización, la grasa tiene un HLB de alrededor de 6 o menos y un punto de fusión de al menos alrededor de 30° C. En otra realización, tiene un HLB de alrededor de 4 o menos y un punto de fusión de al menos alrededor de 40° C. En otra realización, la grasa tiene un HLB de alrededor de 2 o menos y un punto de fusión de al menos 50° C. Las grasas, incluyendo los ácidos grasos y los ésteres grasos, pueden ser sustituidas o no sustituidas, saturadas o insaturadas (no saturadas). En algunos casos, su(s) cadena(s) tiene(n) una longitud de al menos alrededor de 14. Los ésteres grasos pueden contener grupos de ácidos grasos ligados a alcoholes, glicoles o gliceroles. Respecto a estos últimos, los gliceroles pueden ser gliceroles sustituidos mono-, di- y tri-grasos, o mezclas de estos compuestos. También pueden usarse grasas/ceras tixotrópicas.

Los ingredientes de grasas adecuados incluyen -pero no se limitan a- ésteres grasos de glicerol, derivados de glicéridos grasos, ceras y alcoholes grasos como, por ejemplo, behenato de glicerilo (COMPRITOL®), palmitoestearato de glicerol (PRECIROL®) y macroglicéridos de estearoilo (GELUCIRE® 50/13). En algunas realizaciones, la grasa/cera es behenato de glicerilo.

Las ceras son muy complicadas y difíciles de clasificar. Ver Kirk-Othmer, 'Encyclopedia of Chemical Technology' (4ª edición, 1998), Vol. 25, págs. 614-26. A menudo cumplen con los criterios que se han descrito previamente en relación con las grasas (por ejemplo, un HLB de alrededor de 6 o menos y un punto de fusión de al menos alrededor de 30° C, un HLB de alrededor de 4 o menos y un punto de fusión de al menos alrededor de 40° C,

un HLB de alrededor de 2 o menos y un punto de fusión de al menos alrededor de 50° C), pero también pueden usarse ceras que no cumplen con estos criterios. Las ceras comprenden -pero no se limitan a- las ceras de insectos y animales, las ceras vegetales, las ceras minerales, las ceras de petróleo y las ceras sintéticas. Por ejemplo, la cera de abejas, la cera de carnaúba, la cera de candelilla, la cera montana, la cera de uricuri, la cera de salvado de arroz, la cera de jojoba, la cera microcristalina, la cera de éster de cetilo, la cera emulsionante aniónica, la cera emulsionante no iónica y la cera de parafina. En una realización, la grasa/cera es un éster de ácido graso de glicerol. Por ejemplo, el éster de ácido graso de glicerol puede ser behenato de glicerilo.

Las grasas/ceras que se usan de acuerdo con la presente invención pueden tener una forma fundida o líquida. Sin embargo, se ha descubierto que, incluso cuando se usan con una forma básicamente sólida, no fundida, como en partículas relativamente pequeñas y a temperatura ambiente, pueden proporcionar algunas -si no todas- de las ventajas que proporcionan en su forma líquida. Puede usarse cualquier tamaño de partícula que permita la formación correcta de los gránulos o del revestimiento y que proporcione las propiedades deseadas. La grasa/cera está presente en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido. La grasa/cera está presente en el revestimiento del gránulo, pero no en el gránulo.

En algunas realizaciones, el gránulo revestido comprende menos de alrededor de un 10% de agua en peso del gránulo revestido. Por ejemplo, el gránulo revestido puede tener menos de alrededor de un 6% de agua en peso del gránulo revestido. En algunos casos, los disolventes orgánicos pueden reemplazar al agua en el procesamiento de los gránulos. Por ejemplo, puede usarse alcohol, como etanol, o acetona.

El término 'revestimiento' pretende incluir un material que básicamente rodea los gránulos y proporciona algunas funciones adicionales como -de manera no limitativa- el enmascaramiento del sabor, la estabilidad de almacenamiento, la disminución de la reactividad, la liberación controlada y/o la resistencia al abuso. En algunas realizaciones, el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 70% en peso del gránulo revestido. Por ejemplo, el revestimiento puede estar presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, incluyendo entre alrededor de un 35% y alrededor de un 50%, por ejemplo alrededor de un 40%.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral de liberación sostenida que se describe en el presente texto comprende una matriz, de manera que la matriz contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación, por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 10% en peso, incluyendo alrededor de un 6% en peso y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación; y gránulos revestidos, de manera que los gránulos revestidos comprenden: un gránulo que contiene hidrocodona o una forma salina de esta en una cantidad de entre alrededor de un 1% y alrededor de un 60% en peso del gránulo, por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 35% en peso del gránulo, etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 80% en peso del gránulo, por ejemplo, entre alrededor de un 40% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 70% en peso del gránulo, por ejemplo, entre alrededor de un 15% y alrededor de un 40% en peso del gránulo, incluyendo alrededor de un 30% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene una grasa/cera; y un revestimiento en el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 70% en peso del gránulo revestido, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 30% y alrededor de un 55% en peso del gránulo revestido, incluyendo entre alrededor de un 35% y alrededor de un 50%, por ejemplo alrededor de un 40%, y de manera que el revestimiento contiene etilcelulosa en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% en peso del gránulo revestido, o de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 40% en peso del gránulo revestido, y behenato de glicerilo en una cantidad de entre alrededor de un 10% y alrededor de un 25% en peso del gránulo revestido.

Los gránulos revestidos y las formas de dosificación, tal y como se describen en el presente texto, pueden prepararse usando métodos que resultan conocidos para las personas expertas en este campo (ver, por ejemplo, la Publicación de EE UU nº 2008/0311205). En general, la hidrocodona -o una forma salina de esta- se prepara en gránulos ricos en polímeros a los que se aplica un revestimiento polimérico. Posteriormente, a los gránulos revestidos se les añade un primer modificador de viscosidad.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación también puede incluir al menos otro ingrediente o excipiente, además de la partícula revestida o recubierta y el primer modificador de viscosidad de la matriz. El otro ingrediente o excipiente puede comprender -pero no se limita a- agentes para enmascarar el sabor, aglutinantes, rellenos, azúcares, edulcorantes artificiales, polímeros, agentes saborizantes, agentes colorantes, lubricantes, 'glidantes' (deslizantes), bioadhesivos o mucoadhesivos, surfactantes, tampones y disgregantes. La cantidad de uno o más de estos ingredientes variará dependiendo de la cantidad de revestimiento, el tamaño del gránulo, la estructura de la forma de dosificación, la forma de la forma de dosificación, el número de ingredientes utilizados, la mezcla particular de los ingredientes utilizados, el número de formas de dosificación que son necesarias para preparar una dosis, la cantidad de hidrocodona por dosis, y similares. Se contempla la posibilidad de que cualquier combinación o cantidad pueda ser suficiente para producir una forma de dosificación que tenga el perfil de liberación y/o la resistencia a la modificación que se han descrito.

Los 'agentes para enmascarar el sabor' (o 'agentes enmascaradores del sabor') comprenden cualquier sustancia conocida que se usa en este campo para enmascarar los sabores. Los ejemplos incluyen Eudragit E-100, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma laca, zeína, carbomeros (carbopoles), grasas, ceras, mono-, di- y tri-glicéridos de glicerol, Compritol, Precirol, Gelucire, poloxámeros, quitosanos modificados, carragenanos, trimetilato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico (incluyendo Eudragit L 100, S 100, L30D-55) y ftalato de polivinil acetato (PVAP). Los agentes enmascaradores del sabor pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0% y alrededor de un 50% en peso de la forma de dosificación entera (por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 40% en peso de la forma de dosificación entera; o entre alrededor de un 10% y alrededor de un 30% en peso de la forma de dosificación entera).

Pueden usarse aglutinantes para añadir cohesión a los polvos y proporcionar la unión necesaria para formar los gránulos, que pueden comprimirse para crear duros comprimidos que tienen una fuerza mecánica aceptable, de manera que pueden soportar los posteriores procesos de tratamiento, transporte y manipulación. Entre los ejemplos de aglutinantes se incluyen la acacia, el tragacanto, la gelatina, el almidón (tanto modificado como sin modificar), los materiales de celulosa como la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y la carboximetilcelulosa de sodio, los ácidos alginicos y sus sales, el silicato de aluminio de magnesio, el polietilenglicol, la goma guar, los ácidos polisacáridos, la bentonita, los azúcares, los azúcares invertidos y similares, las grasas, las ceras, la polivinilpirrolidona, el polimetacrilato y otros polímeros con bases acrílicas y bases de vinilo. Los aglutinantes pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0% y alrededor de un 50% en peso de la forma de dosificación entera (por ejemplo, entre alrededor de un 2% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación entera).

Los rellenos incluyen manitol, dextrosa, sorbitol, lactosa, sucrosa y carbonato de calcio. Los rellenos pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0% y alrededor de un 90% en peso de la forma de dosificación entera (por ejemplo, entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50% en peso de la forma de dosificación entera). En algunas realizaciones, el relleno puede ser un azúcar (por ejemplo, azúcar, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares), así como celulosas o celulosas modificadas.

Los azúcares también pueden incluir azúcares de compresión directa y/o azúcares de compresión indirecta. Los azúcares de compresión indirecta incluyen -de manera no limitativa- dextrosa, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sucrosa. Normalmente, estos azúcares existen como un azúcar de compresión directa, esto es, un azúcar que se ha modificado para aumentar su compresibilidad y/o flujo, o como un azúcar de compresión indirecta, el cual no tiene la suficiente fluidez y/o compresibilidad como para que pueda usarse en procesamientos de alta velocidad y en prensas para múltiples comprimidos sin algún tipo de potenciación, como -de manera no limitativa- 'glidantes' para aumentar el flujo, granulados para aumentar el flujo y/o la compresibilidad, y similares. Si bien no es algo absoluto, a veces, al menos cerca de un 90% de las partículas de un azúcar de compresión indirecta son más pequeñas que alrededor de 200 micras y, más preferiblemente, un 80% son más pequeñas que alrededor de 150 micras.

La cantidad total de azúcar puede ser de entre un 0% y un 90% (por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 75%; entre alrededor de un 10% y un 50%) en peso de la forma de dosificación entera. Otros diluyentes y rellenos no carbohidratados que pueden usarse incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico deshidratado o anhidro, fosfato de tricalcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio anhidro o hidratado, y lactato de calcio trihidratado. Los diluyentes y rellenos no carbohidratados pueden usarse en una cantidad de entre alrededor de un 0% y alrededor de un 90% (por ejemplo, entre alrededor de un 5% y alrededor de un 75%; entre alrededor de un 10% y alrededor de un 50%) en peso de la forma de dosificación entera.

Los edulcorantes artificiales pueden incluir sacarina, aspartamo, sucralosa, neotame y potasio de acesulfame. Los edulcorantes artificiales pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 2% en peso de la forma de dosificación entera.

Los agentes saborizantes pueden incluir aceites saborizantes sintéticos y sustancias aromáticas saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y demás, y combinaciones de estos compuestos. Por ejemplo, aceite de canela, aceite de gaultheria, aceite de menta, aceite de clavel, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Los siguientes compuestos también son útiles como agentes saborizantes: vainilla, aceite cítrico (incluyendo limón, naranja, plátano, uva, lima y pomelo) y esencias de frutas (incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y demás).

Los agentes saborizantes pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,01% y alrededor de un 3% en peso de la forma de dosificación (por ejemplo, entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 2,5% en peso de la forma de dosificación; o entre alrededor de un 0,25% y alrededor de un 2% en peso de la forma de dosificación).

5 Los agentes colorantes pueden incluir dióxido de titanio, óxidos de hierro como óxido de hierro rojo u óxido de hierro amarillo, y tintes o colorantes aptos para usarse con la comida, como los que se conocen como tintes FD&C, y agentes colorantes naturales como extracto de piel de uva, polvo de remolacha roja, beta-caroteno, achiote, carmín, cúrcuma y pimentón. Los agentes colorantes pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,001% y alrededor de un 1% en peso de la forma de dosificación entera.

10 Los lubricantes pueden incluir lubricantes intrínsecos o extrínsecos. Los lubricantes intrínsecos pueden incluir magnesio, calcio, sales de zinc de ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, grasas animales, polietilenglicol, monoestearato de polioxietileno, talco, aceites minerales ligeros, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, óxido de magnesio y similares. Los lubricantes pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 5% en peso de la forma de dosificación (por ejemplo, entre alrededor de un 0,25% y alrededor de un 2,5%; o entre  
15 alrededor de un 0,5% y alrededor de un 2%). Algunos de los compuestos que se denominan lubricantes también pueden denominarse grasas/ceras, pero los lubricantes normalmente se usan en las formulaciones en concentraciones más bajas que las grasas/ceras y los lubricantes se usan, normalmente, para facilitar el procesamiento o tratamiento, no para proporcionar una funcionalidad.

20 Los surfactantes pueden incluir -de manera no limitativa- diversos grados de los siguientes productos comerciales: Arlacel®, Tween®, Capmul®, Centrophase®, Cremophor®, Labrafac®, Labrafil®, Labrasol®, Myverol®, Tagat® y cualquier alcohol no tóxico de cadenas cortas y medias. Los surfactantes pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,01% y alrededor de un 5% en peso de la forma de dosificación (por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un  
25 2%).

30 Los 'buffers' (también llamados 'tampones' o 'amortiguadores') pueden incluir cualquier ácido débil o cualquier base débil, o, preferiblemente, cualquier sistema amortiguador que no sea perjudicial para la mucosa gastrointestinal. Estos incluyen -pero no se limitan a- carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de dihidrógeno sódico, y las sales de potasio equivalentes. Los tampones pueden usarse en cantidades convencionales, por ejemplo, en una cantidad de entre alrededor de un 0,1% y alrededor de un 10% en peso de la forma de dosificación (por ejemplo, entre alrededor de un 1% y alrededor de un 5%).

35 La forma de dosificación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, oleato de trietanolamina, lauril sulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio dioctilo y ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polioxietileno.

40 Tal y como se utiliza en el presente texto, una 'forma de dosificación' (también llamada 'forma farmacéutica', 'forma de presentación' o 'medio de administración') es un comprimido, cápsula, comprimido oblongo ('caplet'), bolsita, polvo u otro sólido conocido que se usa para administrar medicinas, fármacos o medicamentos de forma oral. Normalmente, está hecha de una mezcla, tal y como se define en el presente texto, y normalmente tiene una forma (como, por ejemplo, la de un comprimido) diseñada para que sea usada y administrada por un médico o un  
45 paciente.

50 Las formas de dosificación pueden proporcionarse en una gama de formas y tamaños diferentes. En algunas realizaciones, la forma de dosificación tiene un tamaño que permite su administración oral y proporciona una cantidad terapéutica de hidrocodona. Normalmente, estas formas de dosificación tienen menos de 3,8 cm (1,5 pulgadas) en cualquier dirección; más preferiblemente, tienen menos de 2,54 cm (1 pulgada) y, más preferiblemente, tienen menos de 1,9 cm (0,75 pulgadas).

55 Las formas -o estructuras- posibles incluyen -pero no se limitan a- una forma redonda con dos caras planas o convexas, una forma de cápsula ('caplet'), una forma de diamante, una forma triangular, rectangular, hexagonal o pentagonal, una forma de corazón, o comprimidos con formas de animales como conejos, elefantes, etc. Las formas de dosificación pueden tener cualquier forma -estructura- o tamaño, pero, preferiblemente, tienen una forma o tamaño pensados para evitar el aplastamiento o el abuso -o uso excesivo-.

60 Las formas de dosificación, especialmente los comprimidos, también pueden estar recubiertas o revestidas para mejorar su aspecto y apariencia, y también para evitar el aplastamiento o el abuso.

65 Las formas de dosificación se preparan para que sean adecuadas para administrarse dos veces al día. La cantidad de hidrocodona presente en la forma de dosificación puede variar desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 90 mg (por ejemplo, 15 mg, 30 mg o 45 mg). La forma de dosificación puede usarse para tratar dolores persistentes, de moderados a severos, en pacientes que requieren un alivio para el dolor de forma continua y constante durante largos periodos de tiempo.

En algunas realizaciones, el comprimido puede tener una dureza de entre 20 y 200 newtons.

Los comprimidos pueden fabricarse mediante compresión directa, granulación húmeda, granulación seca seguida de un proceso de revestimiento, y compresión del comprimido, o por medio de cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. Ver, por ejemplo, las Patentes de EE UU n<sup>os</sup> 5 178 878, 5 223 264 y 6 024 981.

En los Ejemplos que se ofrecen a continuación, el bitartrato de hidrocodona incluye un 9,1% de agua de cristalización.

**EJEMPLOS**

Ejemplo comparativo n<sup>o</sup> 1: Formas de Dosificación que incluyen GRASA/CERA en el Núcleo, en el Revestimiento, y en el Revestimiento y el Núcleo

**Tabla 1**

<u>Gránulos sin Revestimiento</u>	
<i>Material</i>	<i>% p/p</i>
Bitartrato de hidrocodona	27,00
Hidroxipropilmetilcelulosa (K100M)	20,00
Etilcelulosa	43,00
Compritol (behenato de glicerilo)	10,00
<u>Gránulos con Revestimiento</u>	
<i>Material</i>	<i>% p/p</i>
Gránulos sin revestimiento	80,00
Etilcelulosa	13,33
Compritol (behenato de glicerilo)	6,67
<u>Forma de Dosificación</u>	
<i>Materiales</i>	<i>% p/p</i>
Gránulos con revestimiento	41,86
Bitartrato de hidrocodona	2,25
Monohidrato de lactosa	45,39
Hidroxipropilmetilcelulosa (K100M)	10,00
Estearato de magnesio	0,50

Los gránulos se produjeron en una granuladora de alto cizallamiento en la que el bitartrato de hidrocodona, la hidroxipropilmetilcelulosa, el Compritol y una parte de la etilcelulosa se mezclaron en seco durante 2 minutos.

Después, se añadió lentamente una solución hidroetanólica de un 10% (30:70) de la etilcelulosa restante, manteniendo la velocidad del propulsor y de las cuchillas en unos valores preseleccionados para proporcionar así una fuerza de cizalla suficiente para la formación y el desarrollo de los gránulos. Se siguió añadiendo solución hasta que se alcanzó el porcentaje de etilcelulosa que se ha mencionado previamente. Después, los gránulos se trituraron en un molino de impacto y por último se secaron.

Posteriormente, los gránulos sin revestimiento se recubrieron en un lecho fluidizado por pulverización inferior usando una suspensión alcohólica (15%) de una mezcla de etilcelulosa/Compritol (2:1) para producir un revestimiento de un 20% en peso de los gránulos revestidos. Los gránulos revestidos se mezclaron con monohidrato de lactosa, bitartrato de hidrocodona e hidroxipropilmetilcelulosa en un mezclador por difusión. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se combinó aún más. La cantidad de gránulos revestidos que se incluyen en un comprimido se basa en el contenido de hidrocodona real del gránulo revestido; no se basa en el contenido teórico. Después, la mezcla procesada se comprimió en una prensa de comprimidos giratoria para producir los comprimidos. Los comprimidos redondos de 0,95 cm (3/8 de pulgada) pesaban 400 mg y tenían una dureza media de 95 N.

Esta preparación de los comprimidos también se describe en la Tabla 2. La Tabla 2 también contiene descripciones de numerosas preparaciones adicionales (a las que se hace referencia mediante el número de Lote) y los correspondientes resultados obtenidos en las pruebas realizadas para analizar la resistencia al aplastamiento o compresión y la resistencia al alcohol.

Las formulaciones o preparaciones de la Tabla 2 que contienen agentes colorantes se prepararon añadiendo el agente colorante a la matriz antes de la compresión, de este modo: los gránulos revestidos se mezclaron con el colorante, con monohidrato de lactosa y con hidroxipropilmetilcelulosa en un mezclador por difusión. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se combinó aún más. La cantidad de gránulos revestidos que se incluyen en un comprimido se basa en el contenido de hidrocodona real del gránulo revestido; no se basa en el contenido teórico. Después, la mezcla procesada se comprimió en una prensa de comprimidos giratoria para producir los comprimidos. En algunos ejemplos, el agente colorante se mezcló previamente con la lactosa, se desaglomeró, se cribó y, después, se mezcló con los demás ingredientes antes de la compresión.

Tabla 2

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-14</b> <b>45 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 20,0%, EC 43,0%, Comprimido 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Comprimido (2:1)</p> <p>Comprimidos redondos, 95 N, 400 mg, 3/8": 100%. Bitartrato de Hidrocodona 2,25%, Gránulos revestidos 41,86%, Lactosa 45,39%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 95 N</p>	12	73	95	101	81	28	36
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-16</b> <b>45 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 20,0%, EC 43,0%, Comprimido 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>30% de Revestimiento:</u> 15% EC/Comprimido (2:1)</p> <p>Comprimidos redondos, 73 N, 400 mg, 3/8": 100%. Bitartrato de Hidrocodona 2,25%, Gránulos revestidos 47,62%, Lactosa 39,63%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 73 N</p>	8	51	72	80	55	24	22
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-18</b> <b>45 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 20,0%, EC 43,0%, Comprimido 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Comprimido (2:1)</p> <p>Comprimidos redondos, 85 N, 400 mg, 3/8": Gránulos sin revestimiento 8,30%, Gránulos revestidos 41,86%, Lactosa 39,34%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 85 N</p>	10	67	85	91	81	28	33

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-20</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 20,0%, EC 43,0%, Compritol 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>30% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 67 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos sin revestimiento 8,30%, Gránulos revestidos 47,62%, Lactosa 33,58%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 67 N</p>	8	48	69	76	53	24	21
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-22</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 20,0%, EC 43,0%, Compritol 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 87 N, 400 mg, 3/8":</u> Bitartrato de Hidrocodona 2,25%, Gránulos revestidos 43,06%, Lactosa 44,19%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 87 N</p>	14	73	91	96	84	31	39
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-44</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 20,0%, EC 43,0%, Compritol 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 66 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 53,83%, Lactosa 35,67%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 66 N</p>	12	71	91	97	84	28	37

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-46</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos</u>: HPMC 20,0%, EC 43,0%, Compritol 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>30% de Revestimiento</u>: 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 53 N, 400 mg, 3/8"</u>: Gránulos revestidos 58,60%, Lactosa 30,91%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 53 N</p>	7	55	76	84	62	27	23
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-48</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos</u>: HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>20% de Revestimiento</u>: 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 86 N, 400 mg, 3/8"</u>: 100%. Bitartrato de Hidrocodona 2,25%, Gránulos revestidos 44,12%, Lactosa 43,13%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 86 N</p>	14	71	90	96	85	28	38
<b>4422-50</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos</u>: HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>30% de Revestimiento</u>: 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos redondos, 73 N, 400 mg, 3/8"</u>: 100%. Bitartrato de Hidrocodona 2,25%, Gránulos revestidos 49,45%, Lactosa 37,80%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 73 N</p>	10	63	81	86	69	27	31

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>Ejemplo Comparativo</b>  <b>4422-52</b>  <b>45 mg</b>	Gránulos: HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos redondos, 70 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 55,15%, Lactosa 34,35%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%  Promedio de Dureza del Comprimido: 70 N	15	71	88	92	87	26	39
<b>4422-54</b>  <b>45 mg</b>	Gránulos: HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>30% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos redondos, 51 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 61,81%, Lactosa 27,69%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%  Promedio de Dureza del Comprimido: 51 N	8	60	79	84	56	27	27
<b>Ejemplo Comparativo</b>  <b>4422-56</b>  <b>15 mg</b>	Gránulos: HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>20% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos redondos, 126 N, 400 mg, 3/8":</u> 100%. Bitartrato de Hidrocodona 0,72%, Gránulos revestidos 17,60%, Lactosa 71,62%, HPMC 9,58%, Estearato de Magnesio 0,48%  Promedio de Dureza del Comprimido: 126 N	18	80	97	101	96	38	47

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>Ejemplo Comparativo</b> <b>4422-58</b> <b>15 mg</b>	<u>Gránulos:</u> HPMC 20,0%, EC 43,0%, Compritol 10,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>30% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos redondos, 111 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 19,53%, Lactosa 69,97%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,5%  Promedio de Dureza del Comprimido: 111 N	14	70	96	96	72	37	35
<b>4422-68</b> <b>45 mg</b>	<u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>30% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos con forma de Cápsula, 95 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 44,22%, Lactosa 43,78%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 2,00%  Promedio de Dureza del Comprimido: 95 N	9	59	80	85	59	25	26
<b>4422-70</b> <b>45 mg</b>	<u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%  <u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)  <u>Comprimidos con forma de Cápsula, 88 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 49,53%, Lactosa 38,47%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 2,00%  Promedio de Dureza del Comprimido: 88 N	4	49	72	80	36	23	17

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<p><b>4422-76</b> <b>45 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 123 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 49,53%, Lactosa 43,97%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 123 N</p>	5	58	80	87	42	24	21
<p><b>4422-78</b> <b>45 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 139 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 49,53%, Lactosa 47,97%, HPMC 2,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 139 N</p>	9	74	86	88	41	29	35
<p><b>4422-89</b> <b>45 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 112 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 49,53%, Lactosa 39,97%, HPMC K100LV 10,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 112 N</p>	6	69	87	90	49	25	26

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
4422-91 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>50% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 118 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 51,83%, Lactosa 41,67%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 118 N</p>	7	42	58	64	41	21	19
4422-93 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>50% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos Redondos, 106 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 24,83%, Lactosa 64,67%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 106 N</p>	6	38	53	58	47	25	18
4422-95 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>50% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos Redondos, 120 N, 400 mg, 3/8":</u> Gránulos revestidos 24,83%, Lactosa 68,67%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 120 N</p>	10	50	62	67	49	36	27

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
4601-1 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>35% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 139 N, 575 mg: Gránulos revestidos 46,86%, Lactosa 46,64%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 139 N</p>	9	71	90	95	63	28	34
4601-3 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>50% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 164 N, 575 mg: Gránulos revestidos 17,28%, Lactosa 51,22%, Celulosa microcristalina 25,00, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 164 N</p>	21	62	72	76	56	53	40
4601-16 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>45% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 164 N, 575 mg: Gránulos revestidos 18,37%, Lactosa 71,13%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 164 N</p>	6	64	85	90	53	37	25

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
4601-18 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 161 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 16,72%, Lactosa 72,78%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 161 N</p>	7	61	82	88	50	39	25
4601-20 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>45% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 137 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 55,11%, Lactosa 38,29%, HPMC 6,00%, Óxido de Hierro rojo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 137 N</p>	4	51	75	82	31	23	16
4601-22 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 117 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 50,17%, Lactosa 43,23%, HPMC 6,00%, Óxido de Hierro rojo 0,10%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 117 N</p>	5	51	74	82	36	25	18

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>4601-82</b> <b>15 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 30,0%, EC 61,0%, Bitartrato de Hidrocodona 9,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 126 N, 575 mg: Gránulos revestidos 54,35%, Lactosa 39,15%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 126 N</p>	7	64	81	85	46	26	29
<b>4601-84</b> <b>15 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 30,0%, EC 61,0%, Bitartrato de Hidrocodona 9,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 125 N, 575 mg: Gránulos revestidos 54,35%, Lactosa 35,15%, HPMC 10,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 125 N</p>	5	55	74	79	41	22	23
<b>4828-49*</b> <b>15 mg</b>	<p>Gránulos: HPMC 30,0%, EC 61,0%, Bitartrato de Hidrocodona 9,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 137 N, 575 mg: Gránulos revestidos 54,35%, Lactosa 35,05%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro rojo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 137 N</p>	4	51	71	77	44	21	19

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>4828-53*</b> <b>15 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 192 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 17,28%, Lactosa 72,12%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro rojo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 192 N</p>	5	67	89	94	49	35	27
<b>4828-56*</b> <b>30 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 151 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 34,55%, Lactosa 58,85%, HPMC 6,00%, Óxido de Hierro amarillo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 151 N</p>	7	76	94	97	41	35	35
<b>200904</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>50% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 68 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 57,97%, Lactosa 35,53%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 68 N</p>	3	40	63	70	18	20	11

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
200905 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 87 N, 575 mg: Gránulos revestidos 50,49%, Lactosa 43,01%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 87 N</p>	4	55	80	86	32	24	18
200906 45 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>35% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 101 N, 575 mg: Gránulos revestidos 44,47%, Lactosa 49,03%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 101 N</p>	8	68	88	93	57	27	31
200922* 15 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 61,0%, Bitartrato de Hidrocodona 9,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula,</u> 95 N, 575 mg: Gránulos revestidos 50,17%, Lactosa 39,23%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro rojo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 95 N</p>	5	41	60	66	30	20	15

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<p><b>200923*</b> <b>15 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 139 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 16,83%, Lactosa 72,57%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro rojo 0,1%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 139 N</p>	5	56	76	82	48	34	21
<p><b>C56593</b> <b>45 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>42,5% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 68 N, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 50,49%, Lactosa 43,01%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 68 N</p>	6	44	63	70	29	26	18
<p><b>C63778</b> <b>15 mg</b></p>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 575 mg:</u> Gránulos revestidos 16,10%, Lactosa 73,30%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro rojo 0,01%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 203 N</p>	9	67	87	93	41	25	31

ES 2 628 886 T3

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
<b>C63780</b> <b>30 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula.</u> <u>575 mg:</u> Gránulos revestidos 32,21%, Lactosa 57,19%, HPMC 10,00%, Óxido de Hierro amarillo 0,01%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 164 N</p>	7	59	81	89	32	22	25
<b>C63784</b> <b>45 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula.</u> <u>575 mg:</u> Gránulos revestidos 48,31%, Lactosa 45,19%, HPMC 6,00%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 113 N</p>	8	60	79	85	25	21	28
<b>C63781</b> <b>60 mg</b>	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula.</u> <u>1150 mg:</u> Gránulos revestidos 32,21%, Lactosa 61,19%, HPMC 6,00%, FD&amp;C azul #2 'aluminum lake' ('laca de aluminio') 0,10%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 239 N</p>	13	59	76	82	28	22	32

(continuación)

LOTE#	Descripción del Comprimido	%R0, 5 N	%R6 N	%R1 10N	%R1 2N	%R0 .5C	%R 2E	%R2 N
C63786 90 mg	<p><u>Gránulos:</u> HPMC 30,0%, EC 43,0%, Bitartrato de Hidrocodona 27,0%</p> <p><u>40% de Revestimiento:</u> 15% EC/Compritol (2:1)</p> <p><u>Comprimidos con forma de Cápsula, 1150 mg:</u> Gránulos revestidos 48,31%, Lactosa 44,99%, HPMC 6,00%, FD&amp;C azul #2 'aluminum lake' ('laca de aluminio') 0,1%, Óxido de Hierro amarillo 0,10%, Estearato de Magnesio 0,50%</p> <p>Promedio de Dureza del Comprimido: 203 N</p>	8	49	67	75	22	18	24

%R0.5 = porcentaje de liberación en 0,5 horas en condiciones normales (por ejemplo, sin someter a aplastamiento ni exponer a etanol); %R6N = porcentaje de liberación en 6 horas en condiciones normales (por ejemplo, sin someter a aplastamiento ni exponer a etanol); %R10N = porcentaje de liberación en 10 horas en condiciones normales (por ejemplo, sin someter a aplastamiento ni exponer a etanol); %R12N = porcentaje de liberación en 12 horas en condiciones normales (por ejemplo, sin someter a aplastamiento ni exponer a etanol); %R0.5C = porcentaje de liberación en 0,5 horas en condiciones que incluyen someter a aplastamiento; %R2E = porcentaje de liberación en 2 horas en condiciones que incluyen la exposición a etanol; %R2N = porcentaje de liberación en 2 horas en condiciones normales (por ejemplo, sin someter a aplastamiento ni exponer a etanol).

\* En el caso de estas preparaciones, el proceso de mezclado se realizó de la siguiente manera: se mezclaron colorante y monohidrato de lactosa en un mezclador por difusión, se desaglomeraron usando un molino de cribado con un propulsor giratorio y se volvieron a mezclar en un mezclador por difusión. Después, esta premezcla (o mezcla previa) se mezcló con gránulos revestidos e hidroxipropilmetilcelulosa en una licuadora por difusión. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se mezcló o licuó aún más.

Ejemplo 2: Tasas de disolución y resistencia a la modificación

Se analizó una disolución en 0,1 N de ácido hidroclicrico, y en 0,1 N de ácido hidroclicrico y 40% de alcohol (v/v), y también se analizó la manipulación o modificación oral simulada de diversas formulaciones que se desvelan en el presente texto. Los comprimidos se analizaron usando un equipo de disolución USP número 2 y 500 ml de una solución de 0,1 N de ácido hidroclicrico (disolución normal) o una solución de un 40% de etanol (disolución de liberación abrupta de la dosis) como medio de disolución. A menos que se especifique lo contrario, las alícuotas se extrajeron después de 60, 120, 240, 480, 720, 960, 1200 y 1440 minutos removiendo y mezclando en la prueba de disolución normal, y después de 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 y 360 minutos en el caso de la disolución de liberación abrupta de la dosis. Se analizó la hidrocodona de las muestras usando una HPLC.

El estudio de la manipulación oral simulada se realizó moliendo o aplastando los comprimidos utilizando morteros de cerámica y manos de mortero. Se deposita un comprimido en un mortero de cerámica (13 cm de diámetro). Después, se usa una mano de mortero para aplicar fuerza verticalmente hacia abajo al comprimido, hasta que este se rompe. El comprimido roto se aplasta aún más realizando un movimiento circular de 360° mientras se aplica fuerza hacia abajo. El movimiento de aplastamiento circular se repite once veces (doce movimientos en total). El polvo resultante se pasa a un recipiente de disolución para facilitar la liberación del medicamento 'in vitro'. El perfil de liberación 'in vitro' de las muestras de comprimidos aplastados se obtiene en 500 ml de un medio de disolución de 0,1 N de ácido hidroclicrico. Las muestras se agitan a 50 r.p.m. usando un equipo USP 2 (paletas) a 37° C. Estas condiciones 'in vitro' son las mismas que se emplean en el test de disolución 'in vitro' que se ha descrito previamente. A menos que se especifique lo contrario, las alícuotas se retiran después de 15, 30, 45, 60 y 120 minutos de mezclado y se analiza su hidrocodona usando una HPLC.

Los resultados de los experimentos previos se detallan en la Tabla 2. Una persona con conocimientos y habilidades comunes en este campo sabrá que el nivel de resistencia al aplastamiento que muestra una formulación particular depende de la composición de dicha formulación. Para comparar la resistencia al aplastamiento relativa entre dos formulaciones o preparaciones, puede compararse la diferencia en el porcentaje de liberación que una primera formulación muestra en un determinado punto temporal con respecto a una segunda formulación; por ejemplo, con relación a la Tabla 2, la formulación (1) mostró una tasa de liberación de un 81% 0,5 horas después del aplastamiento, y la formulación (2) mostró una tasa de liberación de un 55% 0,5 horas después del aplastamiento. Al comparar estas dos formulaciones, puede afirmarse que la formulación (2) tiene un 26% más de resistencia al aplastamiento o compresión (es decir, la diferencia entre el porcentaje liberado por la formulación (1) 0,5 horas después del aplastamiento y el porcentaje liberado por la formulación (2) 0,5 horas después del aplastamiento). También puede afirmarse que la formulación (2) tiene una resistencia al aplastamiento un 20% o un 25% mejor.

Ejemplo 3: Estudio Farmacocinético (Estudio PK)

Se trata de un estudio cruzado, de Fase 1, en un único centro, aleatorizado, abierto y de 4 periodos que se realizó con voluntarios masculinos y femeninos sanos para describir la farmacocinética de 3 prototipos de un comprimido de 45 mg de bitartrato de hidrocodona -de liberación prolongada o ER- (Tratamientos A, B y C) y de un comprimido de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno -de liberación inmediata o IR- que está disponible comercialmente (Tratamiento D).

Se asignó a los sujetos (n=40) aleatoriamente una de estas cuatro secuencias de tratamiento: ABCD, BCDA, CDAB o DABC, de manera que A era un comprimido 'ER' ('de liberación prolongada') de 45 mg de bitartrato de hidrocodona preparado de acuerdo con un ejemplo que tenía gránulos revestidos con un 35% de nivel de revestimiento; B era un comprimido ER de 45 mg de bitartrato de hidrocodona preparado de acuerdo con el LOTE 200905, que se muestra en negrita en la Tabla 2 (gránulos revestidos con un 42,5% de nivel de revestimiento); C era un comprimido ER de 45 mg de bitartrato de hidrocodona preparado de acuerdo con un ejemplo que tenía gránulos revestidos con un 50% de nivel de revestimiento; y D era un comprimido 'IR' ('de liberación inmediata') de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno (10 mg/325 mg) -NORCO, disponible comercialmente- que se administró cada 6 horas hasta consumir 4 comprimidos.

La hidrocodona se administró a los sujetos en ayunas. Los sujetos debían recibir cada tratamiento durante el estudio, con un mínimo de 5 días de periodo de descanso o 'lavado' ('washout', en inglés) entre las sesiones de dosificación. Los sujetos también recibieron un comprimido de 50 mg de naltrexona para bloquear los efectos opioides aproximadamente 15 horas y 3 horas antes y aproximadamente 9 horas y 21 horas después de la administración de los fármacos del estudio en cada periodo de tratamiento. Las muestras de sangre venosa se recogieron por medio de una venopunción o de un catéter permanente inmediatamente antes de la administración de hidrocodona, y durante las 72 horas siguientes a la dosificación, con el objetivo de describir la farmacocinética de la hidrocodona y la hidromorfona (un metabolito activo). Las muestras se recogieron inmediatamente antes y 15, 30 y 45 minutos, y 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 y 72 horas después de la administración de los Tratamientos A, B y C. En el caso del Tratamiento D, las muestras se recogieron inmediatamente antes y 15, 30 y 45 minutos, y 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 7,25, 7,5, 12, 13, 13,25, 13,5, 18, 18,25, 18,5, 18,75, 19, 19,25, 19,5, 19,75, 20, 20,25, 20,5, 21, 21,5, 22, 23, 24, 30, 36, 48, 60 y 72 horas después de la primera administración de los fármacos.

Las concentraciones de hidrocodona e hidromorfona se determinaron en muestras de plasma humano usando un método validado de cromatografía líquida de alto rendimiento con detección espectrométrica de masas en tándem (LC-MS/MS).

5 Los resultados del estudio se muestran a continuación en la Figura 1 y en la Tabla 3.

**Tabla 3**

10 Parámetros Farmacocinéticos medios (desviación estándar) de Hidrocodona en Voluntarios sanos a los que se administraron Dosis únicas de 45 mg de Hidrocodona ER o 4 x 10 mg de Hidrocodona IR

Dosis	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (horas)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/ml)	T <sub>1/2</sub> (horas)
	Media ± Desviación Estándar	Mediana (intervalo)	Media ± Desviación Estándar	Media ± Desviación Estándar
15 20 45 mg, ER 35% de Revestimiento	49,2 ± 13,6	5,9 (5,0 - 8,0)	640 ± 187	11,7 ± 4,5
25 45 mg, ER 42,5% de Revestimiento	32,6 ± 7,7	8,0 (5,0 - 11,9)	600 ± 165	11,4 ± 3,4
30 45 mg, ER 50% de Revestimiento	28,4 ± 7,5	8,0 (5,0 - 11,9)	578 ± 188	11,3 ± 4,0
35 4 x 10 mg, IR	37,3 ± 8,8	1,0 (0,5 - 4,0)	581 ± 167	9,1 ± 4,0

Ejemplo 4: Efectos del alcohol y de la comida sobre los parámetros farmacocinéticos (PK)

40 Se realizó un estudio cruzado, de Fase 1, en un único centro, aleatorizado, abierto y de 5 periodos para describir la farmacocinética del bitartrato de hidrocodona después de la administración de comprimidos de 15 mg de bitartrato de hidrocodona de liberación prolongada (de acuerdo con el Lote 200923, que se muestra en la Tabla 2 anterior; gránulos revestidos con un nivel de revestimiento de un 42,5%) con agua en estado de ayunas, con agua en estado alimentado, y con diversas cantidades de alcohol (4%, 20% y 40%; v/v) en estado de ayunas.

45 Se asignó a los sujetos aleatoriamente una de estas cinco secuencias de tratamiento: ABCDE, BCDEA, CDEAB, DEABC o EABCD. Los tratamientos se describen a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Tratamiento	Método de administración
50 A	Con 240 mL de agua en estado de ayunas
55 B	Con 240 mL de agua en estado alimentado
C	Con 240 mL de etanol a un 4% (v/v) en estado de ayunas
60 D	Con 240 mL de etanol a un 20% (v/v) en estado de ayunas
E	Con 240 mL de etanol a un 40% (v/v) en estado de ayunas

65

Todos los sujetos comenzaron el ayuno aproximadamente a las 22:00 de la noche anterior a la administración de fármacos del estudio. Los sujetos que recibieron los tratamientos A, C, D y E siguieron con el ayuno durante 4 horas después de la administración en cada periodo de administración. Los sujetos que recibieron el tratamiento B ayunaron hasta aproximadamente 30 minutos antes de la administración de los fármacos del estudio, momento en el que se les proporcionó un desayuno estándar con alto contenido en grasas, y después prosiguieron con el ayuno hasta un mínimo de 4 horas después de la administración de los fármacos del estudio.

Hubo un mínimo de 5 días de descanso o 'lavado' ('washout') entre las sucesivas administraciones de los fármacos del estudio. Los sujetos recibieron cada uno de los 5 tratamientos una vez. Los sujetos recibieron un comprimido de 50 mg de hidroclicloruro de naltrexona con 240 mL de agua para bloquear los receptores opioides, y minimizar los episodios negativos relacionados con los opioides, aproximadamente 15 horas y 3 horas antes de cada administración de los fármacos del estudio, y aproximadamente 9 horas y 21 horas después de cada administración de los fármacos del estudio.

Para cada uno de los 5 periodos de tratamiento, las muestras de sangre venosa utilizadas para los análisis farmacocinéticos se recogieron inmediatamente antes (aproximadamente en 5 minutos) de cada administración de los fármacos del estudio, y 15, 30 y 45 minutos, y 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 y 72 horas después de cada administración de los fármacos del estudio. Las concentraciones de hidrocodona e hidromorfona se determinaron en muestras de plasma humano usando un método validado de cromatografía líquida de alto rendimiento con detección espectrométrica de masas en tándem (LC-MS/MS).

Tabla 5

Parámetros Farmacocinéticos medios ( $\pm$  desviación estándar) de Hidrocodona en Voluntarios sanos a los que se administraron Dosis únicas de Comprimidos de 15 mg de Hidrocodona ER, en un estado en ayunas o en un estado alimentado o con etanol. La Figura 2 muestra un gráfico de los datos de esta Tabla.

Dosis	C <sub>max</sub> (ng/mL) Media $\pm$ Desviación Estándar	T <sub>max</sub> (horas) Mediana (intervalo)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/ml) Media $\pm$ Desviación Estándar	T <sub>1/2</sub> (horas) Media $\pm$ Desviación Estándar
15 mg, ER Estado en ayunas	12,8 $\pm$ 3,2	8,0 (5,0 - 10,0)	198,2 $\pm$ 53,8	10,8 $\pm$ 5,3
15 mg, ER Estado alimentado	19,0 $\pm$ 4,7	6,0 (3,0 - 10,0)	216,7 $\pm$ 51,4	8,6 $\pm$ 3,6
15 mg, ER 4% de Etanol	13,6 $\pm$ 3,6	8,0 (5,0 - 12,0)	214,3 $\pm$ 53,2	9,9 $\pm$ 3,9
15 mg, ER 20% de Etanol	14,0 $\pm$ 3,9	8,0 (4,0 - 10,0)	228,2 $\pm$ 63,5	10,5 $\pm$ 3,9
15 mg, ER 40% de Etanol	13,6 $\pm$ 2,9	6,0 (3,5 - 12,0)	219,7 $\pm$ 58,7	11,8 $\pm$ 4,9

Tal y como se muestra en la Tabla 5 anterior, la forma de dosificación analizada demostró ser resistente a los efectos de la comida (solo un 25% de cambio en T<sub>max</sub> y un 48% de cambio de C<sub>max</sub>) y también a la liberación abrupta de dosis de etanol (por ejemplo, un 6% de cambio en C<sub>max</sub>, comparando las muestras con un 40% de etanol con las muestras sin etanol y en ayunas).

#### Ejemplo Comparativo 5: Efectos de la Comida sobre una Formulación sin Modificadores de Viscosidad

Usando un proceso similar al que se describe en los Ejemplos 1 y 14 de la publicación US2008/0069891, se produjeron gránulos con la siguiente formulación:

**Tabla 6**  
Formulación de los gránulos

	<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>
5	HCl de oxycodona	46,1
10	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	36,9
	Etilcelulosa	17,0
15	<b>Total</b>	<b>100,00</b>

**Tabla 7**  
Formulación de los revestimientos

	<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>
20	Gránulos de oxycodona (HCl de oxycodona, HPMC, etilcelulosa)	52,5
25	Etilcelulosa	31,7
30	Estearato de magnesio	15,8
	<b>Total</b>	<b>100,00</b>

35 Después, los gránulos se combinaron con los materiales de la matriz que se proporcionan en la Tabla 8, y se comprimieron para formar comprimidos.

**Tabla 8**  
Formulación de la matriz

	<b>Componente</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
40	<b>Gránulos revestidos de oxycodona</b>	<b>38,39*</b>	<b>330,6</b>
45	Monohidrato de lactosa (Fast Flo)	51,11	434,4
	COMPRITOL (behenato de glicerilo)	10,0	85,0
50	<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>850,0 mg</b>

\*Este porcentaje asume que los gránulos revestidos tienen una eficacia de un 100%.

55 Mientras el COMPRITOL se mantuvo siempre en un 10% del peso total de la forma de dosificación (comprimido), cualquier cambio en la cantidad real del ensayo, con respecto a los valores teóricos, se explica por el cambio de la cantidad de lactosa y los gránulos revestidos para mantener la cantidad de HCl de oxycodona en 80 mg por comprimido. El peso medio de los comprimidos es de 850 mg, y estos tienen una dureza media de entre 140 N y 155 N. Las dimensiones de los comprimidos son: 0,3125" (0,79375 cm) x 0,5626" (1,429004 cm).

60 Los comprimidos descritos previamente se usaron posteriormente en un estudio de Fase 1, en un único centro, aleatorizado, abierto y de 5 periodos para evaluar el efecto de la comida sobre la farmacocinética de una única dosis de comprimidos de 80 mg de hidroclicloruro de oxycodona -de liberación prolongada- y para describir la farmacocinética de una única dosis y de múltiples dosis de comprimidos de 80 mg de hidroclicloruro de oxycodona -de liberación prolongada- en sujetos sanos.

65

Se asignó a los sujetos aleatoriamente una de estas dos secuencias de tratamiento: ABC o BAC, de manera que A era una dosis única de un comprimido de 80 mg de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada administrado al sujeto cuando este estaba en un estado de ayunas; B era una dosis única de un comprimido de 80 mg de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada administrado al sujeto cuando este estaba en un estado alimentado; y C era un comprimido de 80 mg de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada que se administró dos veces al día durante 4,5 días (los datos del grupo de tratamiento C no se muestran).

El estudio incluyó una visita exploratoria (visita 1) dentro de los 21 días previos a la primera dosis de los fármacos del estudio, seguida de 2 periodos de administración 'a etiqueta abierta' y de una sola dosis (periodos 1 y 2; visitas 2 y 3); un periodo de administración 'a etiqueta abierta', de 4,5 días y de múltiples dosis (periodo 3, incluido en la visita 3); y una visita de seguimiento o control (visita 4). En los periodos 1 y 2 hubo un mínimo de 5 días de descanso o 'lavado' entre la administración de los fármacos del estudio. El periodo de administración 3 comenzó inmediatamente después de la recogida de la muestra de la farmacocinética de 48 horas del periodo de administración 2.

Los sujetos recibieron los tres tratamientos durante el estudio. Los sujetos recibieron 50 mg de naltrexona con 240 mL de agua para bloquear los receptores opioides, y minimizar los episodios negativos relacionados con los opioides, aproximadamente 15 horas y 3 horas antes de la administración, y aproximadamente 9 horas y 21 horas después de la administración en los periodos 1 y 2. Adicionalmente, durante el periodo de administración 2, los sujetos recibieron naltrexona aproximadamente 33 y 45 horas después de la administración de los fármacos del estudio (como preparación para la administración de los fármacos del estudio en el periodo 3).

Durante el periodo de administración 3, los sujetos recibieron naltrexona cada 12 horas durante las 21 horas siguientes a la última administración de los fármacos del estudio en el quinto día.

Los sujetos tuvieron que ayunar (nada de comidas ni bebidas) por la noche, empezando aproximadamente a las 21:00 horas de la noche anterior a la administración de los fármacos del estudio en los periodos 1 y 2. Los sujetos a quienes se asignó aleatoriamente el Tratamiento A siguieron ayunando durante un mínimo de 4 horas tras la administración de los fármacos del estudio. Los sujetos a quienes se asignó aleatoriamente el Tratamiento B ayunaron hasta aproximadamente 30 minutos antes de la administración de los fármacos del estudio, momento en el que se les proporcionó un desayuno estándar con alto contenido en grasas, el cual debieron consumir por completo antes de recibir sus dosis. Después, a los sujetos que estaban recibiendo el Tratamiento B se les pidió que siguieran ayunando hasta un mínimo de 4 horas después de la administración de los fármacos del estudio. Se permitió que todos los sujetos (con independencia del tratamiento aleatorizado) tomaran agua no mineral hasta 1 hora antes y 1 hora después de cada administración de los fármacos del estudio.

Durante los periodos de administración de los Tratamientos A y B, se recogieron muestras de sangre (3 ml) por medio de una venopunción o de un catéter permanente. Las muestras se recogieron inmediatamente antes (aproximadamente en 5 minutos) de cada administración de los fármacos del estudio, y 15, 30 y 45 minutos, y 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36 y 48 horas después de cada administración de los fármacos del estudio.

Para este estudio se inscribieron 30 sujetos, a quienes se les asignó aleatoriamente una secuencia de tratamiento; los 30 sujetos recibieron al menos una dosis del fármaco(s) del estudio; se pudo realizar un análisis farmacocinético a 25 sujetos (un 83%); y 23 sujetos (un 77%) completaron el estudio.

**Tabla 9**

Parámetro	Parámetros Farmacocinéticos medios ( $\pm$ desviación estándar) de Oxicodona en Voluntarios sanos a quienes se administraron Comprimidos de 80 mg de Oxicodona ER, en un estado en ayunas o en un estado alimentado	
	Oxicodona ER (en ayunas)	Oxicodona ER (alimentado/a)
Cmax (ng/mL)	81,9 $\pm$ 22,23	135,1 $\pm$ 20,47
Tmax (horas)	8,0 (3,0 - 12,0)	5,0 (4,0 - 10,0)
AUC0- $\infty$ (ng·hr/mL)	1145,8 $\pm$ 234,70	1218,8 $\pm$ 253,97

Tal y como se puede apreciar en la Tabla 9 de más arriba, las muestras de los pacientes que recibieron la formulación analizada indicaron que la formulación no era muy resistente a los efectos de la comida (esto es, había un cambio porcentual de un 65% entre el estado en ayunas y el estado alimentado).

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral (también llamada 'forma farmacéutica', 'forma de presentación' o 'medio de administración') de liberación sostenida, que comprende:

una matriz, de manera que la matriz comprende un primer modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 10% en peso de la forma de dosificación; y unos gránulos revestidos (o 'gránulos recubiertos'), que comprenden:

un gránulo, que contiene hidrocodona o una forma salina de esta en una cantidad de entre un 0,1% y un 90% en peso del gránulo, un primer formador de películas potente en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, y un segundo modificador de viscosidad en una cantidad de entre un 1% y un 90% en peso del gránulo, de manera que el gránulo no contiene ninguna grasa/cera,

un revestimiento sobre el gránulo, de manera que el revestimiento está presente en una cantidad de entre un 20% y un 80% en peso del gránulo revestido, de manera que el revestimiento comprende un segundo formador de películas potente en una cantidad de entre un 10% y un 50% en peso del gránulo revestido, y una grasa/cera en una cantidad de entre un 10% y un 25% en peso del gránulo revestido,

de manera que el primer y el segundo formadores de películas potentes se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de: etilcelulosa; copolímero de metacrilato de amonio, tipo B; copolímero de metacrilato de amonio, tipo A; copolímero de aminometacrilato; una dispersión de copolímeros de acrilato de etilo y de metil metacrilato; copolímero de ácido metacrílico, tipo A; copolímero de ácido metacrílico, tipo B; y goma laca, y

de manera que el primer y el segundo modificadores de viscosidad se seleccionan, de forma independiente, de un grupo que se compone de: alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico reticulado, gelatina, pectinas, gomas, óxidos de polietileno, harina de Konjac, carragenano, goma xantana o mezclas de estos compuestos.

2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que la hidrocodona es bitartrato de hidrocodona.

3. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que el primer y/o el segundo modificador de viscosidad es un polímero gelificante.

4. La forma de dosificación de la reivindicación 3, de manera que el polímero gelificante se selecciona de un grupo que se compone de: hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa.

5. La forma de dosificación de la reivindicación 4, de manera que el polímero gelificante es hidroxipropilmetilcelulosa.

6. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que el primer modificador de viscosidad está presente en una cantidad de entre un 5% y un 10% en peso de la forma de dosificación.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que el cambio porcentual del  $C_{max}$  entre el estado en ayunas y el estado alimentado es de menos de un 50%.

8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que el cambio porcentual del  $T_{max}$  entre el estado en ayunas y el estado alimentado es de menos de un 35%.

9. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que la forma de dosificación es resistente al aplastamiento o compresión.

10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que la forma de dosificación es resistente a la liberación abrupta de la dosis de alcohol ('alcohol dose dumping').

11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que el primer formador de películas potente y el segundo formador de películas potente son iguales.

12. La forma de dosificación de la reivindicación 1, de manera que la grasa/cera se selecciona de un grupo que se compone de: ésteres grasos de glicerol, derivados de glicéridos grasos, ceras y alcoholes grasos.

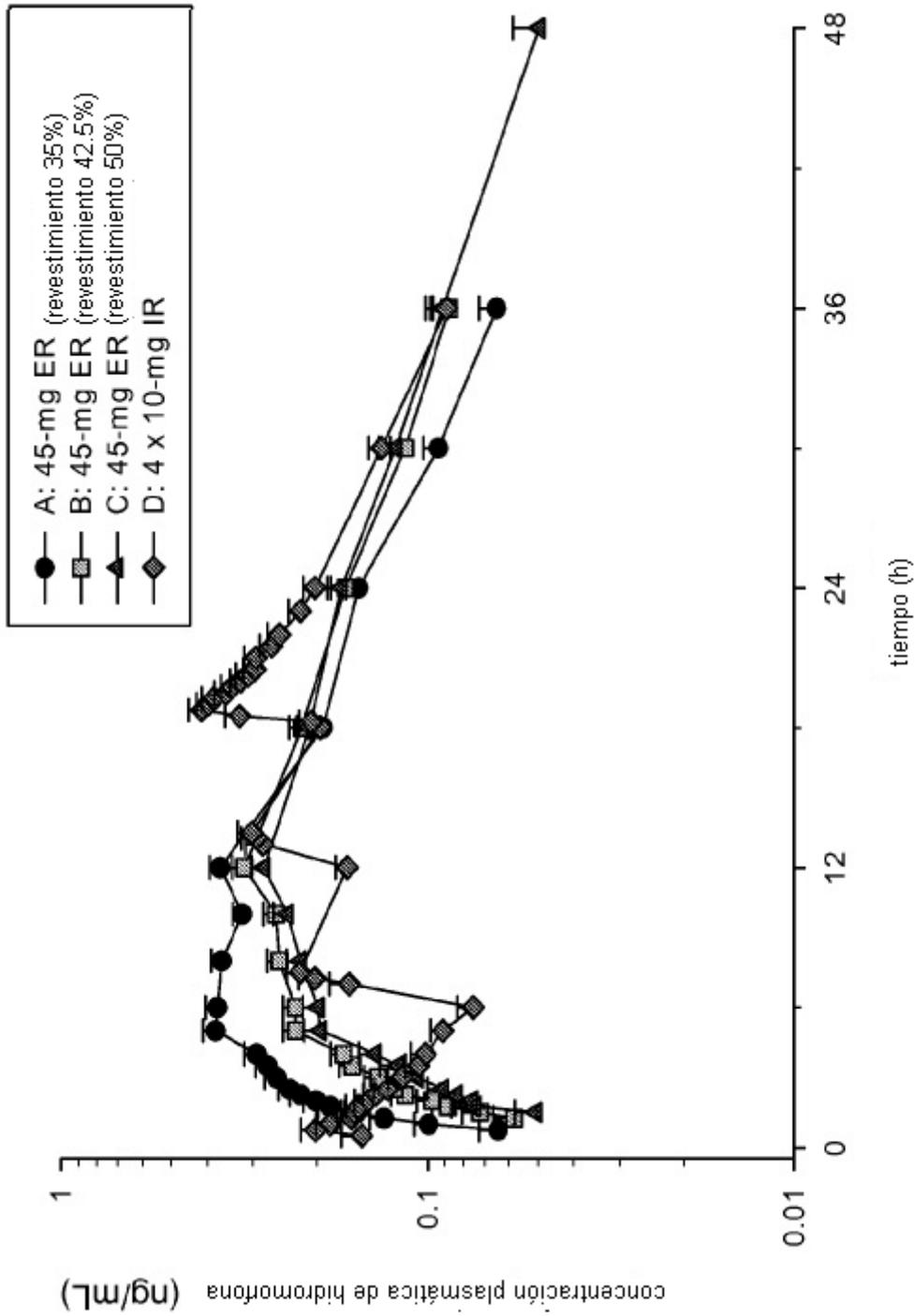


FIG. 1

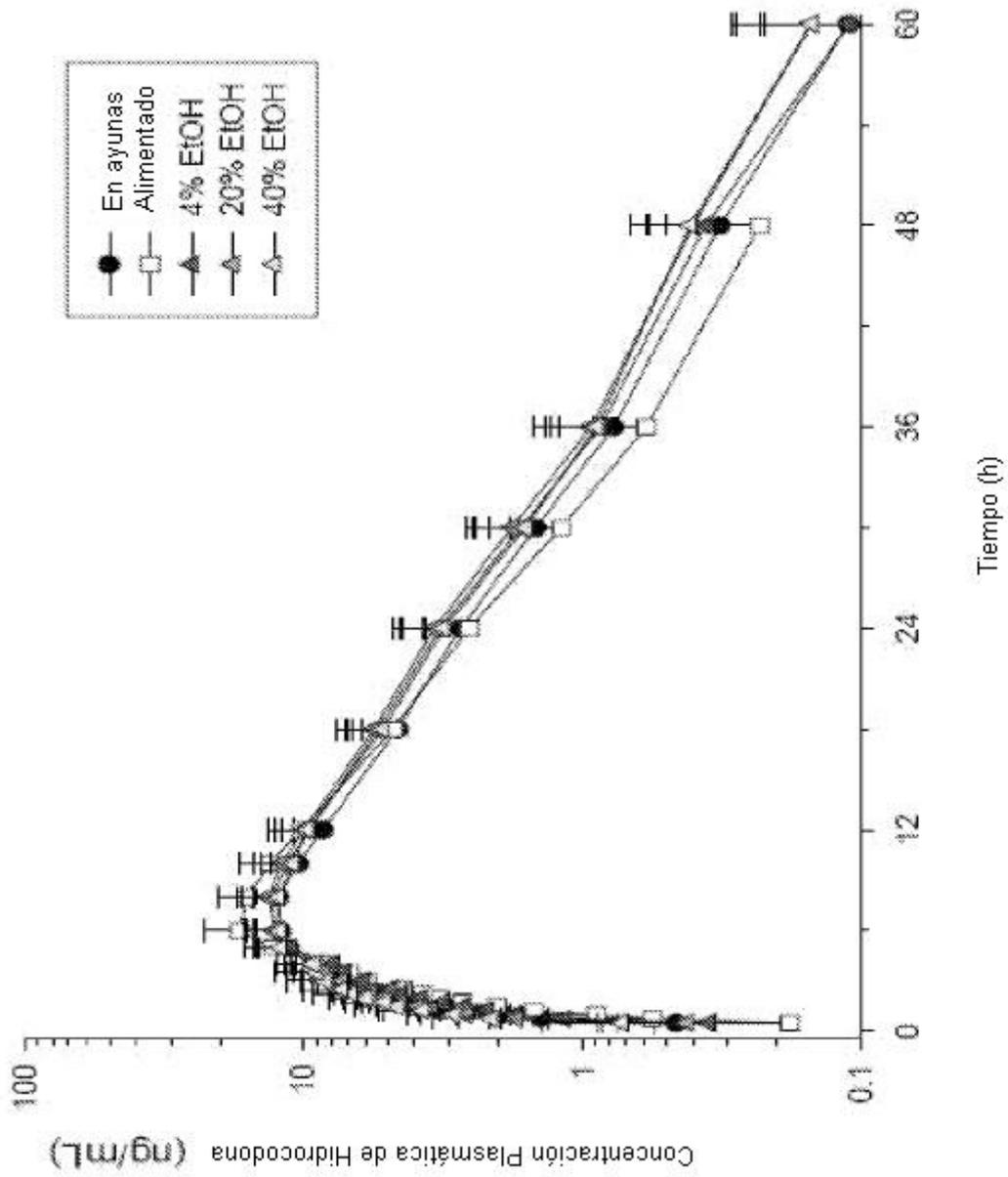


FIG. 2