

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 291**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 14186658 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2826467**

54 Título: **Formas de dosificación de liberación controlada con cierre inviolable recubiertas**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061426306 P

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

22.11.2017

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901, US**

72 Inventor/es:

HUANG, HAIYONG HUGH

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 643 291 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

Formas de dosificación de liberación controlada con cierre inviolable recubiertas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas multi-capa que tienen cierre inviolable y preferiblemente proporcionan una liberación sustancialmente de orden cero del agente activo contenido en las mismas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los productos farmacéuticos con frecuencia son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opiáceo puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral comparado con la misma dosis administrada por vía oral. Algunas formulaciones se pueden manipular indebidamente para proporcionar el agonista opiáceo contenido en las mismas para uso ilegal. Las formulaciones de agonista opiáceo de liberación controlada a veces son machacadas o sometidas a extracción con disolventes (p. ej., etanol) por los toxicómanos para proporcionar el opiáceo de las mismas para la liberación inmediata tras la administración oral o parenteral.

- 15 Las formas farmacéuticas de agonistas opiáceos de liberación controlada que pueden liberar una parte del opiáceo tras la exposición a etanol también pueden hacer que el paciente reciba la dosis más rápidamente de lo previsto si un paciente desatiende las instrucciones de uso y usa alcohol simultáneamente con la forma farmacéutica.

- 20 La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° 2009/0081290 describe formas farmacéuticas con cierre inviolable que, en algunas realizaciones, se dirigen a una forma farmacéutica de liberación prolongada, sólida, oral, que comprende una formulación de matriz de liberación prolongada en forma de un comprimido o forma multiparticulada. El comprimido o los multiparticulados individuales se pueden al menos aplastar sin romperse, caracterizados por un espesor del comprimido o de los multiparticulados individuales después de aplastar que corresponde como máximo a aproximadamente 60% del espesor del comprimido o de los multiparticulados individuales antes de aplanado, y en donde el comprimido o los multiparticulados individuales aplastados proporcionan una velocidad de disolución in vitro, cuando se mide en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 25 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, que tiene una cantidad en porcentaje de principio activo liberado a las 0,5 horas de la disolución que no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de la correspondiente velocidad de disolución in vitro de un comprimido de referencia o multiparticulados de referencia no aplastados.

- 30 Siguen siendo necesarias en la técnica formas farmacéuticas orales con cierre inviolable, en donde dichas formas farmacéuticas preferiblemente proporcionan un perfil de liberación del agente activo que es de orden sustancialmente cero.

- El documento US 2009/0081290 A1 se refiere a formas farmacéuticas, por ejemplo una forma farmacéutica con cierre inviolable que incluye un analgésico opiáceo, y a procedimientos de fabricación, usos y métodos de tratamiento de los mismos.

- 35 El documento US 2004/0241234 A1 se refiere a una formulación de recubrimiento por compresión, que comprende una composición de núcleo que comprende un agente activo soluble en agua y un material céreo y una composición de recubrimiento que comprende el agente activo y un polímero, en donde la composición de recubrimiento se aplica por compresión sobre el núcleo.

- 40 Todas las referencias y publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en la presente memoria en su totalidad para todos los fines.

Objetos y compendio de la invención

Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un agente activo (p. ej., un analgésico opiáceo), que tiene cierre inviolable.

- 45 Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un agente activo (p. ej., un analgésico opiáceo), que es resistente al machacado.

Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opiáceo, que sufre menos abuso parenteral que otras formas farmacéuticas.

- 50 Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opiáceo, que sufre menos abuso intranasal que otras formas farmacéuticas.

Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación

controlada sólida que comprende un analgésico opiáceo, que sufre menos abuso oral que otras formas farmacéuticas.

Un objeto de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opiáceo, que sufre menos desvío que otras formas farmacéuticas.

- 5 Un objeto adicional de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento del dolor en pacientes humanos con una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un analgésico opiáceo, a la vez que se reduce el potencial abuso de la forma farmacéutica.

10 Un objeto adicional de algunas realizaciones de la presente invención es tratar una enfermedad o afección (p. ej., dolor) administrando una forma farmacéutica de liberación controlada como se describe en la presente memoria a un paciente que lo necesite.

Un objeto adicional de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de un agente activo (p. ej., un analgésico opiáceo) como se describe en la presente memoria.

- 15 Un objeto adicional de algunas realizaciones de la presente invención es proporcionar un uso de un medicamento (p. ej., un analgésico opiáceo) en la fabricación de una forma farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad (p. ej., dolor)

20 Estos objetos y otros se consiguen mediante la presente invención, que se dirige a una forma farmacéutica de liberación controlada sólida y a un método de preparación de la misma según las reivindicaciones adjuntas. En particular, la presente invención en algunas realizaciones se dirige a una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende un núcleo que comprende una primera porción de bitartrato de hidrocodona como agente activo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción de bitartrato de hidrocodona dispersa en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000; en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5; en donde la cantidad de agente activo liberado es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, la cantidad de analgésico opiáceo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está de acuerdo con las ecuaciones (1a) y (1b):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2 \quad (1a)$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,6 \quad (1b).$$

35 En algunas otras realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 30% al tiempo transcurrido en al menos uno de (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas, o (x) de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En realizaciones alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 30% al tiempo transcurrido en todos de (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas, y (iii) de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

45 En algunas otras realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 25% al tiempo transcurrido en al menos uno de (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas, o (x) de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En realizaciones alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 25% al tiempo transcurrido en todos de (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas, y (iii) de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

50 En algunas otras realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido en al menos uno de (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas, o (x) de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En realizaciones alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido en todos de (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas, y (iii) de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas otras realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 10% al tiempo transcurrido en al menos uno de (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas, o (x) de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En realizaciones alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 10% al tiempo transcurrido en todos de (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas, y (iii) de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas otras realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 5% al tiempo transcurrido en al menos uno de (i) de 4 a 24 horas, (ii) de 8 a 24 horas, (iii) de 12 a 24 horas, (iv) de 18 a 24 horas, (v) de 4 a 8 horas, (vi) de 4 a 12 horas, (vii) de 4 a 18 horas, (viii) de 8 a 12 horas, (ix) de 8 a 18 horas, o (x) de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En realizaciones alternativas, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 5% al tiempo transcurrido en todos de (i) de 8 a 24 horas, (ii) de 8 a 12 horas, y (iii) de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas realizaciones, el núcleo es un núcleo comprimido que comprende una primera porción de bitartrato de hidrocodona disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y la cubierta es un recubrimiento por compresión que recubre el núcleo y que comprende una segunda porción de bitartrato de hidrocodona disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000; en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5.

En algunas realizaciones, en la forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas realizaciones, en la forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 20%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 30% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 50% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 80%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas realizaciones en la forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención, la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 8% a aproximadamente 20%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 24 horas es mayor de aproximadamente 90%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona, y un excipiente de liberación controlada como se define en la presente memoria; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En alguna realización, en la presente invención la forma farmacéutica de liberación controlada sólida comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona, y un excipiente de liberación controlada como se

- define en la presente memoria; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%; la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%;
- 5 la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más
- 10 aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención comprende
- 15 una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona disperso en un excipiente de liberación controlada como se define en la presente memoria; en donde el 60% interior de la forma farmacéutica contiene al menos 80% del bitartrato de hidrocodona; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende preparar un núcleo que comprende una primera porción de bitartrato de hidrocodona disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y recubrir el núcleo con una cubierta que comprende una segunda porción de bitartrato de hidrocodona disperso en un segundo material de matriz que
- 25 comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000; en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende preparar un núcleo comprimido que comprende una primera porción de bitartrato de hidrocodona disperso en el primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) como se define en la presente memoria; y recubrir el núcleo por recubrimiento por compresión de una segunda porción de bitartrato de hidrocodona en el segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) como se define en la presente memoria sobre el núcleo.
- En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende preparar un núcleo que comprende una primera porción de bitartrato de hidrocodona como agente activo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y recubrir el núcleo con una cubierta que comprende una segunda porción de bitartrato de hidrocodona como agente activo disperso en un
- 40 segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000; en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5; en donde la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona y un excipiente de liberación controlada como se define en la presente memoria; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a
- 55 aproximadamente 30%; la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%; la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica
- 60

aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

5 En alguna realización, la presente invención se dirige a un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona, y un excipiente de liberación controlada como se define en la presente memoria; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido, en cualesquiera dos puntos de tiempo de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37° C; y la forma farmacéutica se
10 puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende dispersar una cantidad terapéuticamente eficaz de bitartrato de hidrocodona en un excipiente de liberación controlada como se define en la presente memoria; en donde el 60% del interior de la forma farmacéutica contiene al menos 80% of del bitartrato de hidrocodona; en donde la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de
20 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método de tratamiento del dolor en un paciente o sujeto, que comprende administrar una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende bitartrato de hidrocodona como se describe en la presente memoria.

25 En realizaciones preferidas, la presente invención se dirige a una forma farmacéutica de la presente invención que presenta una velocidad de liberación de orden sustancialmente cero después de administrar a un paciente o sujeto.

La expresión “velocidad de liberación de orden cero” se refiere a la velocidad de liberación del agente activo de una forma farmacéutica que es independiente de la concentración de agente activo que queda en la forma farmacéutica, de modo que la velocidad es relativamente constante a lo largo de un periodo de tiempo. Una forma farmacéutica
30 que presenta velocidad de liberación de orden cero presentaría una línea relativamente recta en una representación gráfica del porcentaje de agente activo liberado frente al tiempo. En algunas realizaciones de la presente invención, la liberación de orden sustancialmente cero se define como una forma farmacéutica que tiene una cantidad de agente activo liberado que es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas o de 4 a 12 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado
35 sin enzimas (SGF) a 37°C. Por ejemplo, una cantidad liberada de una forma farmacéutica in vitro a las 8 horas de 20%, y una cantidad liberada a las 24 horas de 60% (± 12) cumpliría literalmente la definición de proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas. Esto se demuestra siendo el último tiempo transcurrido (24 horas) y la última liberación (60%) el mismo múltiplo (3) del primer tiempo (8 horas) y la primera liberación (20%). Para cumplir la definición de proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas (o cualquier otro periodo
40 de tiempo) solo es necesario considerar los extremos de los valores numéricos, aunque la definición no excluye que otros tiempos de medición dentro de los extremos puedan ser también proporcionales.

En otras realizaciones de la presente invención, la liberación de orden sustancialmente cero se define como una forma farmacéutica en donde la cantidad de agente activo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a
45 aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

50 La expresión “poli(óxido de etileno)” se define para los propósitos de la presente invención como una composición de poli(óxido de etileno) (PEO) que en general tiene un peso molecular de al menos 25.000, medido como es convencional en la técnica, y preferiblemente tiene un peso molecular de al menos 100.000. Las composiciones con peso molecular menor normalmente se denominan polietilenglicoles.

La expresión “poli(óxido de etileno) (PEO) de alto peso molecular” se define para los propósitos de la presente
55 invención como que tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, basado en mediciones reológicas.

La expresión “poli(óxido de etileno) (PEO) de bajo peso molecular” se define para los propósitos de la presente invención como que tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, basado en mediciones reológicas.

La expresión “compresión directa” se define para los propósitos de la presente invención como que se refiere a un

procedimiento en donde la forma farmacéutica se hace por un procedimiento que comprende las etapas de mezclar los ingredientes y comprimir la mezcla para formar la forma farmacéutica, p. ej., usando un procedimiento de mezcla por difusión y/o mezclamiento por convección (p. ej., Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

- 5 El término "aplastamiento" y términos relacionados como se usan en el contexto de aplastar una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención, significa que la forma farmacéutica se somete a la fuerza aplicada desde una dirección sustancialmente en línea con el diámetro menor (es decir, el espesor) de la forma farmacéutica cuando la forma es distinta de la esférica, y desde cualquier dirección cuando la forma farmacéutica es esférica.

- 10 La expresión "resistente al machacado" se define para los propósitos de algunas realizaciones de la presente invención como que se refiere a formas farmacéuticas que al menos se pueden aplastar con una prensa como se describe en la presente memoria sin romperlas.

- 15 Para los propósitos de la presente invención, la expresión "analgésico opiáceo" en general significa uno o más compuestos seleccionados de agonistas opiáceos base, agonistas-antagonistas opiáceos mezclados, agonistas opiáceos parciales, sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos y solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

La expresión "fluido gástrico simulado" o "SGF" usado en la presente memoria se refiere a una solución acuosa usada en un ensayo de disolución para imitar las condiciones del estómago, p. ej., una solución de HCl 0,1 N.

- 20 La expresión "porcentaje en puntos" en el contexto de, p. ej., "la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 h de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada" significa que la diferencia en el % de liberación antes de aplastamiento y el % de liberación después de aplastamiento no es mayor de 20 (es decir, 20 o menos). Por ejemplo, 60% de liberación de una forma farmacéutica aplastada no es más de aproximadamente 20% en puntos del 40% liberado de una forma farmacéutica no aplastada.

- 25 El término "porcentaje" o el uso de "%" sin referencia a "porcentaje (o %) en puntos" es el significado ordinario de porcentaje. Por ejemplo, 48% de liberación está dentro del 20% del 60% de liberación, mientras que 40% no estaría literalmente dentro del 20% del 60% de liberación.

El término "paciente" significa un sujeto (preferiblemente un ser humano) que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que se trata de forma preventiva o profiláctica para una afección, o al que se le ha diagnosticado una afección que se va a tratar.

- 30 El término "sujeto" está incluido en la definición del término "paciente" y está incluido en el término "sujeto sano" (es decir, un individuo (p. ej., un ser humano) que está totalmente normal en todos los aspectos o con respecto a una afección particular.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de los compuestos con más de un centro quiral, que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

- 40 El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible con su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, en donde el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o reducción de uno de las dos formas enantiómeras de una molécula.

- 45 "Hidrocodona" se define para los fines de la invención como que incluye la base libre de la hidrocodona, así como las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos y solvatos de los mismos y mezclas de los mismos. En la presente invención, se usa específicamente el bitartrato de hidrocodona.

La expresión el "método de paletas o cesta de la USP" es el método de paletas y de cesta descrito, p. ej., en la Farmacopea de EE.UU. XII (1990).

- 50 La expresión "dependiente del pH" para los fines de la presente invención se define como que tiene características (p. ej., disolución) que varían de acuerdo con el pH del entorno.

La expresión "independiente del pH" para los fines de la presente invención se define como que tiene características (p. ej., disolución) que sustancialmente no se afectan por el pH.

El término "biodisponibilidad" se define para los fines de la presente invención como la extensión relevante en la que es absorbido el fármaco (p. ej., hidrocodona) de las formas farmacéuticas unitarias. La biodisponibilidad también se denomina como la AUC (es decir área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo).

5 La expresión "liberación controlada", "liberación extendida" o "liberación sostenida" son intercambiables y se definen para los fines de la presente invención como la liberación del fármaco (p. ej., hidrocodona) a tal velocidad que las concentraciones en la sangre (p. ej., plasma) se mantienen dentro del intervalo terapéutico, pero por debajo de las concentraciones tóxicas, a lo largo de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 12 horas o más, o al menos 24 horas o más. Preferiblemente, una forma farmacéutica de liberación controlada puede proporcionarla una dosificación diaria o dos diarias.

10 El término " $C_{\text{máx}}$ " indica la concentración plasmática máxima obtenida durante el intervalo de dosificación.

El término " C_{24} " como se usa en el presente documento es la concentración plasmática del fármaco a las 24 horas después de administración.

El término " $T_{\text{máx}}$ " indica el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$).

15 El término "relación $C_{24}/C_{\text{máx}}$ " se define para los fines de la presente invención como la relación de la concentración plasmática del fármaco a las 24 horas después de administración respecto a la concentración plasmática más alta del fármaco alcanzada dentro del intervalo de dosificación.

El término " T_{lag} " indica el tiempo de medición inmediatamente antes de la primera concentración plasmática medible.

20 El término " $T_{1/2}$ " indica la semivida plasmática de la fase terminal. Este es el tiempo que tarda cualquier concentración en la fase terminal en disminuir a la mitad. La expresión "concentración analgésica eficaz mínima" o "MEAC" con respecto a las concentraciones de opiáceos tales como la hidrocodona, es muy difícil de cuantificar. Sin embargo, en general hay una concentración analgésica mínimamente eficaz de la hidrocodona en el plasma, por debajo de la cual no proporciona analgesia. Aunque hay una relación indirecta entre, p. ej., los niveles de hidrocodona en el plasma y la analgesia, los niveles plasmáticos más altos y prolongados en general se asocian con un alivio superior del dolor. Hay un retraso (o histéresis) entre el tiempo de los niveles de hidrocodona plasmáticos
25 máximos y el tiempo de los efectos máximos del fármaco. Esto es cierto para el tratamiento del dolor con analgésicos opiáceos en general.

Para los fines de la presente invención, salvo que se especifique más, el término "un paciente" o "un sujeto" significa que la discusión (o reivindicación) se dirige a los parámetros farmacocinéticos de un paciente o sujeto individual.

30 La expresión "población de pacientes" o "población de sujetos" o "población de sujetos sanos" significa que la discusión (o reivindicación) se dirige a los parámetros farmacocinéticos medios de al menos dos pacientes, sujetos o sujetos sanos; al menos seis pacientes, sujetos o sujetos sanos; o al menos doce pacientes, sujetos o sujetos sanos.

35 Para los fines de la presente invención, las formulaciones de liberación controlada descritas en la presente memoria preferiblemente son proporcionales a la dosis. En las formulaciones proporcionales a la dosis, los parámetros farmacocinéticos (p. ej., AUC y $C_{\text{máx}}$) y/o la liberación in vitro aumentan de forma lineal desde una concentración a otra. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos e in vitro de una dosis particular se pueden inferir a partir de los parámetros de una dosis diferente de la misma formulación.

La expresión "primera administración" significa una dosis única de la presente invención al inicio del tratamiento a un sujeto, paciente o sujeto sano, o a una población de sujetos, población de pacientes o población de sujetos sanos.

40 La expresión "estado estacionario" significa que la cantidad de fármaco que llega al sistema es aproximadamente la misma que la cantidad del fármaco que sale del sistema. Por lo tanto, en el "estado estacionario", el cuerpo del paciente elimina el fármaco aproximadamente a la misma velocidad a la que el fármaco se está disponible para el sistema del paciente por absorción en el torrente sanguíneo.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es una gráfica que representa la disolución de las composiciones de los ejemplos 1-4.

La figura 2 es una gráfica que representa la disolución de las composiciones de los ejemplos 5 y 6.

La figura 3 es una gráfica que representa la disolución de las composiciones de los ejemplos 7-12.

La figura 4 es una gráfica que representa la curva de concentración plasmática media-tiempo de la iteración 1 del ejemplo 13.

50 La figura 5 es una gráfica que representa la curva de concentración plasmática media-tiempo de la iteración 2 del ejemplo 13.

La figura 6 es una gráfica que representa la curva de concentración plasmática media-tiempo de la iteración 3 del ejemplo 13.

La figura 7 es una gráfica que representa las concentraciones plasmáticas de las composiciones de los ejemplos 14-20.

5 Descripción detallada

La presente invención se dirige a formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que en algunas realizaciones comprenden una concentración mayor del fármaco en una región interna de la forma farmacéutica comparada con la región externa. Las regiones interna y externa están configuradas como un núcleo interno (p. ej., un comprimido por compresión) y una cubierta que encierra el núcleo (p. ej., un recubrimiento por compresión). El agente activo (bitartrato de hidrocodona) está contenido tanto en el núcleo como en la cubierta. En realizaciones preferidas, la liberación del agente activo de la forma farmacéutica es de orden sustancialmente cero, lo que proporciona certeza de la dosificación y menores fluctuaciones plasmáticas comparado con tratamientos alternativos (p. ej., formas farmacéuticas de liberación inmediata).

Las formas farmacéuticas de la presente invención son preferiblemente resistentes a la manipulación indebida, ya que son difíciles de machacar o triturar (p. ej., de acuerdo con los criterios de aplastamiento descritos en la presente memoria). Esta característica las hace especialmente adecuadas para productos analgésicos opiáceos de liberación controlada que tienen una dosis grande de analgésico opiáceo prevista para ser liberada a lo largo de un periodo de tiempo de cada unidad de dosificación. Los toxicómanos típicamente pueden tomar un producto de liberación controlada y machacarlo, partirlo, triturarlo, masticarlo, disolverlo, calentarlo, extraerlo o dañar de otra forma el producto de modo que una gran parte o todo el contenido de la forma farmacéutica esté disponible para la absorción inmediata por inyección, inhalación y/o consumo oral.

La cubierta de la forma farmacéutica de la presente invención preferiblemente es difícil de separar del núcleo. Estos es particularmente útil en realizaciones que tienen una mayor cantidad de agente activo en el núcleo comparado con la cubierta, ya que los toxicómanos tendrán dificultad para acceder a la mayor carga de fármaco del núcleo.

La presente invención se dirige a una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; una cubierta que encierra el núcleo que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000; en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5, y en donde el analgésico opiáceo en la primera y segunda porción es bitartrato de hidrocodona.

El núcleo de la forma farmacéutica se puede formar, p. ej., por compresión directa, extrusión o moldeo. El núcleo interno proporciona un excipiente de liberación controlada y preferiblemente está en forma de un comprimido.

La cubierta de la forma farmacéutica se puede formar, p. ej., por recubrimiento por compresión, moldeo, pulverización de una o más capas sobre el núcleo, inmersión de una o más capas sobre el núcleo o una combinación de los mismos. La cubierta contiene un excipiente de liberación controlada y preferiblemente es un recubrimiento por compresión.

La relación en peso del núcleo a la cubierta de las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5.

En realizaciones preferidas, el núcleo y la cubierta son visualmente indistinguibles (p. ej., por el color) y no hay una clara delimitación entre cada componente. Esto contribuye a la resistencia a la manipulación indebida de la forma farmacéutica dificultando los esfuerzos para acceder al núcleo, que en algunas realizaciones contendrá el volumen del agente activo. Una medición que se puede usar con el fin de evaluar el color de la cubierta y el núcleo es el valor CIE L*A*B*. Preferiblemente, los valores CIE L*A*B* del núcleo y de la cubierta están dentro del 20% uno respecto al otro. Otra medición para evaluar el color es el uso de la rueda de color RYB o RGB, donde el color del núcleo y la cubierta preferiblemente corresponden al mismo matiz o matices adyacentes.

El primer material de matriz comprende PEO y el segundo material de matriz comprende PEO. El peso molecular del PEO en el primer material de matriz es diferente del peso molecular medio en el segundo material de matriz.

En la presente invención, el peso molecular del poli(óxido de etileno) usando en la primera matriz (en el núcleo) es menor que el peso molecular del poli(óxido de etileno) usado en el segundo material de matriz (en la cubierta). El poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz tiene un peso molecular de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000 y el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz tiene un peso molecular de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000. En realizaciones preferidas, el poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz puede tener un peso molecular de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 1.000.000 y el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz puede tener un peso molecular de

aproximadamente 6.000.000 a aproximadamente 8.000.000.

El agente activo (el analgésico opiáceo, específicamente el bitartrato de hidrocodona) en la primera porción (en el núcleo) es el mismo que el agente activo en la segunda porción (en la cubierta).

5 En algunas realizaciones, la relación del agente activo (bitartrato de hidrocodona) en el núcleo respecto a la relación del agente activo (bitartrato de hidrocodona) en la cubierta es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1; de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 o aproximadamente 4:1.

10 En algunas realizaciones, la relación en peso de la primera porción del agente activo (bitartrato de hidrocodona) al poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:0,25 a aproximadamente 1:30; de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:100; de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:20; de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10; de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20; de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:4; aproximadamente 1:18 o aproximadamente 1:2.

15 En realizaciones alternativas, la relación en peso de la segunda porción del agente activo (bitartrato de hidrocodona) al poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200; de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:125; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100; de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50; de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:25; aproximadamente 1:98 o aproximadamente 1:15.

20 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, en algunas realizaciones, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada de la forma farmacéutica, medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está de acuerdo con las ecuaciones (1a) y (1b):

25 $\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2$ (1a)

$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,8$ (1b).

Preferiblemente, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado está de acuerdo con las ecuaciones (1a') y (1b'):

$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1$ (1a')

$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9$ (1b'),

30 y más preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (1a'') y (1b''):

$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05$ (1a'')

$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95$ (1b''),

medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

35 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 8 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, en algunas realizaciones, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado está de acuerdo con las ecuaciones (2a) y (2b):

40 $\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2$ (2a)

$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,8$ (2b),

y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (2a') y (2b'):

$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1$ (2a')

$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9$ (2b'),

45 y más preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (2a'') y (2b''):

$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05$ (2a'')

$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95$ (2b''),

medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

5 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 8 a 12 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, en algunas realizaciones, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada está de acuerdo con las ecuaciones (3a) y (3b):

$$\text{cantidad liberada a las 12 horas} \leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2 \quad (3a)$$

$$\text{cantidad liberada a las 12 horas} \geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,8 \quad (3b),$$

10 y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (3a') y (3b'):

$$\text{cantidad liberada a las 12 horas} \leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1 \quad (3a')$$

$$\text{cantidad liberada a las 12 horas} \geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9 \quad (3b'),$$

y más preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (3a'') y (3b''):

$$\text{cantidad liberada a las 12 horas} \leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05 \quad (3a'')$$

$$15 \quad \text{cantidad liberada a las 12 horas} \geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95 \quad (3b''),$$

medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

20 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, en algunas realizaciones, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada está de acuerdo con las ecuaciones (4a) y (4b):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,2 \quad (4a)$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,8 \quad (4b),$$

25 y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (4a') y (4b'):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,1 \quad (4a')$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,9 \quad (4b'),$$

y más preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (4a'') y (4b''):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,05 \quad (4a'')$$

$$30 \quad \text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,95 \quad (4b''),$$

medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

35 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Expresado de forma diferente, en algunas realizaciones, la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada está de acuerdo con las ecuaciones (5a) y (5b):

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,2 \quad (5a)$$

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \geq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,8 \quad (5b),$$

40 y la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (5a') y (5b'):

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,1 \quad (5a')$$

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \geq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,9 \quad (5b'),$$

y más preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (5a'') y (5b''):

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,05 \quad (5a'')$$

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/12) \times \text{i cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,95$ (5b").

medida por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

- 5 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 4 a 20 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

10 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 4 a 15 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

15 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 4 a 10 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

20 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 8 a 20 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

25 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20%, o dentro del 10%, o dentro del 5% al tiempo transcurrido de 10 a 15 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

30 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

35 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 30% a aproximadamente 45%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%; y la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 90%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

40 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 10%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%; la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%; y la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 95%; medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

45 En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y se presenta al menos uno de los siguientes: (i) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 20%, (ii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, (iii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 8 horas es de aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, (iv) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 12 horas es de aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, o (v) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 80%.

50

55

- En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y se presenta al menos uno de los siguientes: (i) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%, (ii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, (iii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 8 horas es de aproximadamente 30% a aproximadamente 45%, (iv) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 12 horas es de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, o (v) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 90%.
- En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y se presenta al menos uno de los siguientes: (i) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 10%, (ii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 4 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, (iii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 8 horas es de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, (iv) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 12 horas es de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o (v) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 95%.
- En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (bitartrato de hidrocodona) liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C y se presenta al menos uno de los siguientes: (i) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%, (ii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 4 horas es de aproximadamente 8% a aproximadamente 20%, (iii) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, (iv) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, (v) la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70% o la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberado de la forma farmacéutica a las 24 horas es mayor de aproximadamente 90%.

Formas farmacéuticas

- En algunas realizaciones, el núcleo se puede preparar por mezcla en seco del material de liberación controlada, el agente activo y opcionalmente otros excipientes. El procedimiento se puede realizar por métodos de granulación por vía seca o húmeda. Típicamente, con una granulación por vía húmeda, los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluido, y se tamizan y trituran al tamaño adecuado. Se mezclan típicamente agentes lubricantes con la granulación para obtener la formulación de núcleo final.
- En la forma farmacéutica de liberación controlada sólida de acuerdo con la presente invención, el poli(óxido de etileno) como se describe en la presente memoria, está comprendido en el material de la matriz. Una lista no limitante de materiales de liberación controlada adecuados adicionales que se pueden seleccionar para la inclusión en una formulación de acuerdo con la presente invención, incluye materiales hidrófilos e hidrófobos, tales como polímeros de liberación sostenida, gomas, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, lacas y aceites tales como aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. Más específicamente, los materiales de liberación controlada pueden ser, p. ej., alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, y éteres de celulosa, tales como hidroxialquilcelulosas (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Las ceras incluyen, p. e., ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos (p. ej., cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol de estearilo). Algunas realizaciones usan mezclas de dos o más de los materiales de liberación controlada anteriores en la matriz del núcleo. Sin embargo, cualquier material de liberación controlada hidrófobo o hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir liberación controlada del agente activo, se puede usar de acuerdo con la presente invención.
- Los núcleos pueden contener también cantidades adecuadas de excipientes adicionales, p. ej., lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, diluyentes, colorantes, aromas (p. ej., agentes que amargan) y deslizantes, todos los cuales son convencionales en la técnica farmacéutica.
- Los ejemplos específicos de diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la formulación de núcleos, se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), incorporado en la presente memoria por referencia.
- Las matrices de las formas farmacéuticas de la presente invención incorporan poli(óxido de etileno) (p. ej., PEO de alto y/o bajo peso molecular).

Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 1.000.000 cuando una solución acuosa del PEO al 2% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 1, a 10 rpm, a 25°C

muestra un intervalo de viscosidad de 400 a 800 mPa-s (cP).

Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 2.000.000 cuando una solución acuosa del PEO al 2% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 3, a 10 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 2000 a 4000 mPa-s (cP).

- 5 Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 4.000.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 1% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 1650 a 5500 mPa-s (cP).

- 10 Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 5.000.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 1% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 5500 a 7500 mPa-s (cP).

Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 7.000.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 1% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 7500 a 10.000 mPa-s (cP).

- 15 Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 8.000.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 1% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 10.000 a 15.000 mPa-s (cP).

- 20 En relación con los poli(óxidos de etileno) de menor peso molecular, se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 100.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 5% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVT, boquilla N° 1, a 50 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 30 a 50 mPa-s (cP).

Se considera que el poli(óxido de etileno) tiene un peso molecular aproximado de 900.000 cuando una solución acuosa del poli(óxido de etileno) al 5% (en peso) usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF, boquilla N° 2, a 2 rpm, a 25°C muestra un intervalo de viscosidad de 8800 a 17.600 mPa-s (cP).

Formas farmacéuticas recubiertas por compresión

- 25 En realizaciones que usan el recubrimiento por compresión, se prefiere que todo o parte del o los excipientes farmacéuticamente aceptables en el recubrimiento impartan suficiente compresibilidad para proporcionar un producto farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento por compresión sobre el núcleo preformado depende en parte de las características individuales de los excipientes seleccionados y los agentes activos, p. ej., en términos de solubilidad del polímero, capacidad de fluir, temperatura de transición vítrea, etc.

- 30 Las formas farmacéuticas recubiertas por compresión se pueden preparar, p. ej., usando un núcleo prefabricado o preparando un núcleo (p. ej., por compresión) antes del recubrimiento. El núcleo interior se puede preparar por granulación por vía húmeda o seca del agente activo junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables; seguido de secado y molienda según sea necesario para obtener un granulado; adición de excipientes extragranulares opcionales y/o agente activo con mezclado adecuado; adición de un lubricante según sea necesario; y compresión del granulado con una prensa de comprimidos. El núcleo comprimido resultante opcionalmente se puede recubrir con un recubrimiento funcional o recubrimiento de película antes del recubrimiento por compresión.

- 40 La mezcla para el recubrimiento por compresión se puede preparar por un procedimiento similar a la mezcla para el núcleo usando cualquiera de los materiales de liberación controlada descritos antes. Preferiblemente, el recubrimiento por compresión incluye poli(óxido de etileno). La mezcla se puede aplicar como recubrimiento sobre el núcleo por compresión. La compresión del núcleo y/o el recubrimiento pueden usar una prensa rotatoria de Killian o Fette a una fuerza de compresión, p. ej., de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 kilonewtons.

- 45 En algunas realizaciones, se puede usar una prensa de Manesty Dry-Cota (p. ej., Modelo 900). Este aparato consiste en dos prensas de comprimidos interconectadas lado a lado donde se hace el núcleo en una prensa y después se transfiere mecánicamente a la siguiente prensa para el recubrimiento por compresión. Cada prensa tiene un mecanismo de alimentación de polvo independiente de modo que la mezcla del núcleo se carga en una máquina y la mezcla del recubrimiento se carga en la otra máquina. Brazos de transferencia mecánicos rotan entre las máquinas para retirar los núcleos de la prensa de núcleos y transferirlos a la prensa de recubrimiento. Otras prensas que se pueden usar para preparar las formas farmacéuticas de la presente invención incluyen Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C; Killian RLUD; y Fette PT 4090, cada una de las cuales tiene un sistema de alimentación doble para la mezcla de recubrimiento y los núcleos previamente hechos. El uso de estas prensas permite lograr múltiples capas de recubrimiento por compresión reciclando comprimidos que ya se han recubierto por compresión. Todas estas prensas tienen mecanismos para centrar el comprimido dentro de la mezcla de recubrimiento tanto de forma vertical como radial.

- 55 En algunas realizaciones, el recubrimiento por compresión no se aplica con el mismo espesor en todos los puntos

alrededor del núcleo interno, sino que en su lugar se aplica con diferentes espesores alrededor del núcleo interno. Las zonas más finas del recubrimiento producirán zonas de la forma farmacéutica comprimida que liberarán el fármaco del núcleo interno más pronto que otras zonas. Esto se puede lograr simplemente, p. ej., haciendo que el núcleo al que se le aplica el recubrimiento por compresión no esté centrado en la prensa en el momento del recubrimiento.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica recubierta por compresión se puede recubrir encima con un material de recubrimiento hidrófobo o entérico. En otras realizaciones, las formas farmacéuticas recubiertas por compresión se pueden recubrir con un recubrimiento hidrófilo además de o en lugar del recubrimiento hidrófobo o entérico.

En otras realizaciones más, se puede aplicar un recubrimiento opcional (p. ej., hidrófobo, hidrófilo o entérico) alternativa o adicionalmente como una capa intermedia entre el núcleo y el recubrimiento por compresión.

Agentes activos

El analgésico opiáceo usado de acuerdo con la presente invención es bitartrato de hidrocodona. La descripción comprende otros analgésicos opiáceos que incluyen, pero no se limitan a alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables, complejos (p. ej., con una ciclodextrina), estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

Los opiáceos descritos pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras. Se pretende que la presente invención abarque el uso de todas dichas posibles formas así como de sus formas racémicas y resueltas y composiciones de las mismas. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende que incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Se pretende que todos los tautómeros estén también abarcados por la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los opiáceos descritos incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; aminoácidos tales como arginina, asparaginato, glutamato y similares; sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio, y similares; de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Adicionalmente, se describen otros agentes activos distintos de analgésicos opiáceos que están potencialmente sometidos a abuso. Dichos agentes incluyen, p. ej., tranquilizantes, depresores del SNC, estimulantes del SNC, sedantes, hipnóticos, estimulantes (incluyendo supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, entre otros. Más específicamente, el agente activo se puede seleccionar de fenobarbital, secobarbital, pentobarbital, butobarbital, talbutal, aprobarbital, mefobarbital, butalbital, sus sales farmacéuticamente aceptables, y similares; benzodiazepinas tales como diazepam, clordiazepóxido, alprazolam, triazolam, estazolam, clonazepam, flunitrazepam, sus sales farmacéuticamente aceptables, y similares; estimulantes tales como gamma-hidroxibutirato, dextroamfetamina, metilfenidato, sibutramina, metilendioximetamfetamina, sus sales farmacéuticamente aceptables, y similares; otros agentes tales como marinol, meprobamato y carisoprodol; y todas las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

En realizaciones adicionales, se pueden usar otros agentes terapéuticamente activos de acuerdo con la presente invención en combinación con el bitartrato de hidrocodona. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticamente activos incluyen antihistaminas (p. ej., dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, inhibidores de Cox-2), acetaminofeno, antieméticos (p. ej., metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (p. ej., feniloína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (p. ej., nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes, antiasmáticos (p. ej., teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (p. ej., atropina, escopolamina), antidiabéticos (p. ej., insulina), diuréticos (p. ej., ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (p. ej., propranolol, clonidina), antihipertensivos (p. ej., clonidina, metildopa), broncodilatadores (p. ej., albuterol), esteroides (p. ej., hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (p. ej., tetraciclina), antihemorroidales, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, descongestionantes (p. ej., pseudoefedrina), laxantes,

vitaminas, y las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

Realizaciones con hidrocodona

Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada de la presente invención incluyen preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1250 mg de bitartrato de hidrocodona. En otras realizaciones, las formas farmacéuticas contienen de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg de bitartrato de hidrocodona, o de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 120 mg de bitartrato de hidrocodona. En algunas realizaciones preferidas, la forma farmacéutica contiene aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 120 mg de bitartrato de hidrocodona.

Se describen además en la presente memoria sin ser reivindicadas, otras sales de hidrocodona farmacéuticamente aceptables que incluyen hidrocloreto de hidrocodona, p-toluenosulfonato de hidrocodona, fosfato de hidrocodona, tiosemicarbazona de hidrocodona, sulfato de hidrocodona, trifluoroacetato de hidrocodona, hemipentahidrato de hidrocodona, pentafluoropropionato de hidrocodona, p-nitrofenilhidrazona de hidrocodona, o-metiloxima de hidrocodona, semicarbazona de hidrocodona, hidrobromuro de hidrocodona, mucato de hidrocodona, oleato de hidrocodona, fosfato dibásico de hidrocodona, fosfato monobásico de hidrocodona, sal inorgánica de hidrocodona, sal orgánica de hidrocodona, acetato de hidrocodona trihidrato, bis(heptafluorobutirato) de hidrocodona, bis(metilcarbamato) de hidrocodona, bis(pentafluoropropionato) de hidrocodona, bis(piridinacarboxilato) de hidrocodona, bis(trifluoroacetato) de hidrocodona, clorhidrato de hidrocodona, y sulfato de hidrocodona pentahidrato.

Una forma farmacéutica de bitartrato de hidrocodona de la presente invención puede incluir además uno o más fármacos adicionales, que pueden actuar o no de forma sinérgica con el bitartrato de hidrocodona contenido en la misma. Los ejemplos de dichos fármacos adicionales incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, que incluyen ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam y las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos. Dichos agentes antiinflamatorios no esteroideos también incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como celecoxib, meloxicam, nabumetona, nimesulida y las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

Otros fármacos adicionales que se pueden coformular con el bitartrato de hidrocodona incluyen antagonistas del receptor de NMDA tales como dextrofan, dextrometorfano, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-L-fenilalanina, 3-(1-naftalenil)-5-(fosfonometil)-DL-fenilalanina, 1-(3,5-dimetilfenil)naftaleno, 2-(3,5-dimetilfenil)naftaleno, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-il)metil)oxi)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-il)metil)oxi)metil)piperidina-2-carboxílico, ácido E y Z 2SR-4-(O-(1H-tetrazol-5-il)metil)cetoximino)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-il)tio)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-il)tio)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-1H-tetrazol-1-il)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-2H-tetrazol-2-il)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-(5-mercapto-1H-tetrazol-1-il)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-il)tio)metil)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-1H-tetrazol-1-il)metil)piperidina-2-carboxílico, ácido 2SR,4RS-4-((5-mercapto-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidina-2-carboxílico, y las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, éteres, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

Otros fármacos adecuados que se pueden incluir en las formas farmacéuticas de bitartrato de hidrocodona de la presente invención incluyen acetaminofeno y aspirina.

En realizaciones preferidas, las formulaciones del bitartrato de hidrocodona de la presente invención son adecuadas para la administración una vez al día y proporcionan un perfil en el plasma relativamente plano, lo que significa que el nivel plasmático de la hidrocodona proporciona una relación de $C_{24}/C_{\text{máx}}$ de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0 después de administración. En algunas realizaciones, la relación $C_{24}/C_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,85, de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,75 o de aproximadamente 0,60 a aproximadamente 0,70 después de administrar la forma farmacéutica.

En realizaciones preferidas, las formulaciones de bitartrato de hidrocodona de la presente invención proporcionan un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas después de administración. En algunas realizaciones, el $T_{\text{máx}}$ es de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas, o de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 horas después de administrar la forma farmacéutica.

En otras realizaciones más, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un AUC (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 200 a 450 o de aproximadamente

250 a 400 por cada 20 mg de bitartrato de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que contiene 20 mg de bitartrato de hidrocodona proporciona un AUC (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 200 a aproximadamente 450, de aproximadamente 250 a aproximadamente 400, de aproximadamente 275 a aproximadamente 350, de aproximadamente 300 a 330 o de aproximadamente 280 a aproximadamente 320.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que contiene 120 mg de bitartrato de hidrocodona proporciona un AUC (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1700 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2100 o de aproximadamente 1900 a aproximadamente 2100.

En otras realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) después de administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por cada 20 mg de bitartrato de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que contiene 20 mg de bitartrato de hidrocodona proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) después de administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 12 a aproximadamente 25, de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 o de aproximadamente 12 a aproximadamente 17.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que contiene 120 mg de bitartrato de hidrocodona proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) después de administración de aproximadamente 30 a aproximadamente 120, de aproximadamente 60 a aproximadamente 180, de aproximadamente 100 a aproximadamente 160, de aproximadamente 110 a aproximadamente 150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 140.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un $T_{m\acute{a}x}$ (h) de hidrocodona después de administración de aproximadamente 7 a aproximadamente 22, de 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 16.

En otras realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un $T_{1/2}$ (h) de hidrocodona después de administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 o aproximadamente 8.

En otras realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona un T_{lag} (h) de hidrocodona después de administración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,18, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,17 o de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,15.

En otras realizaciones, una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la presente invención proporciona una relación de $C_{24}/C_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6.

En algunas realizaciones, todas y cada una de los parámetros medios in vivo anteriores se logran después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, el AUC media (ng*h/ml) de hidrocodona después de administración en estado posprandial es menos de 20% mayor, menos de 16% mayor o menos de 12% mayor que el AUC (ng*h/ml) de hidrocodona después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) de hidrocodona después de administración en estado posprandial es menos de 80% mayor, menos de 70% mayor o menos de 60% mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, el $T_{m\acute{a}x}$ medio (h) de hidrocodona después de administración en estado posprandial está dentro del 25%, dentro del 20% o dentro del 15% del $T_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, el $T_{1/2}$ medio (h) de hidrocodona después de administración en estado posprandial está dentro del 8%, dentro del 5% o dentro del 2% del $T_{1/2}$ después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, el T_{lag} medio de hidrocodona después de administración en estado posprandial es menos de 150% mayor, menos de 125% mayor o menos de 100% mayor que el $T_{1/2}$ después de administración en ayunas.

En algunas realizaciones, todos y cada uno de los parámetros in vivo anteriores se logran después de una primera administración de la forma farmacéutica a un sujeto humano, paciente, o sujeto sano (datos individuales) o una población de sujetos humanos, pacientes o sujetos sanos (datos medios).

En algunas realizaciones, todos y cada uno de los parámetros in vivo anteriores se logran después de administración en estado estacionario de la forma farmacéutica a un sujeto humano, paciente, o sujeto sano o una población de sujetos humanos, pacientes o sujetos sanos.

Formulaciones curadas

- 5 En realizaciones preferidas, un procedimiento de la presente invención comprende además la etapa de curado de la forma farmacéutica final.

La etapa de curado puede comprender fundir al menos parcialmente el poli(óxido de etileno) en la formulación. En algunas realizaciones, se funde al menos aproximadamente 20% o al menos aproximadamente 30% del poli(óxido de etileno) en la formulación. Preferiblemente, se funde al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 90% del poli(óxido de etileno) en la formulación durante la etapa de curado. En una realización preferida, funde aproximadamente 100% del poli(óxido de etileno).

En otras realizaciones, la etapa de curado comprende someter la formulación a una temperatura elevada durante un determinado periodo de tiempo. En dichas realizaciones, la temperatura de curado es al menos tan alta como la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno). De acuerdo con algunas realizaciones, la temperatura de curado es al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 62°C, está en el intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C. La temperatura de curado preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 68°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 72°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 72°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 72°C a aproximadamente 80°C. La temperatura de curado puede ser al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 62°C, menos de aproximadamente 90°C o menos de aproximadamente 80°C. Preferiblemente, está en el intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 72°C o de aproximadamente 68°C a aproximadamente 72°C. Preferiblemente, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), o al menos aproximadamente 62°C, o al menos aproximadamente 68°C. Más preferiblemente, la temperatura de curado está dentro del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), o al menos aproximadamente 70°C. En realizaciones adicionales, la temperatura de curado es al menos tan alta como el límite superior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), o al menos aproximadamente 72°C. En realizaciones adicionales, la temperatura de curado es mayor que el límite superior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), o al menos aproximadamente 75°C, o al menos aproximadamente 80°C.

En aquellas realizaciones donde la etapa de curado implica someter la formulación a una temperatura elevada durante un determinado periodo de tiempo, este periodo de tiempo se denomina en lo sucesivo el tiempo de curado. Para la medición del tiempo de curado, se definen un punto inicial y un punto final de la etapa de curado. Para los fines de la presente invención, el punto inicial de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado.

En algunas realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta entre el punto inicial y el punto final de la etapa de curado. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando se detiene el calentamiento o al menos se reduce, p. ej., terminando o reduciendo el calentamiento y/o iniciando una etapa de enfriamiento posterior, y posteriormente la temperatura baja por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C. Cuando se alcanza la temperatura de curado y por lo tanto empieza la etapa de curado, se pueden producir desviaciones de la temperatura de curado en el transcurso de la etapa de curado. Dichas desviaciones están toleradas con la condición de que no superen un valor de aproximadamente $\pm 10^\circ\text{C}$, preferiblemente aproximadamente $\pm 6^\circ\text{C}$, y más preferiblemente aproximadamente $\pm 3^\circ\text{C}$. Por ejemplo, si hay que mantener una temperatura de curado al menos aproximadamente 75°C, la temperatura medida puede aumentar temporalmente en un valor de aproximadamente 85°C, aproximadamente 81°C, o aproximadamente 78°C, y la temperatura medida también puede disminuir temporalmente a un valor de aproximadamente 65°C, aproximadamente 69°C o aproximadamente 72°C. En los casos de una disminución mayor de la temperatura y/o en el caso de que la temperatura disminuya por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, la etapa de curado se interrumpe, es decir se alcanza un punto final. El curado se puede reanudar alcanzando de nuevo la temperatura de curado.

En otras realizaciones, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma parabólica o triangular entre el punto inicial y el punto final del curado. Esto significa que después del punto de inicio, es decir, el punto de

tiempo en el que se alcanza la temperatura de curado, la temperatura aumenta más hasta alcanzar un máximo, y después disminuye. En dichas realizaciones, el punto final de la etapa de curado se define como el punto de tiempo cuando la temperatura baja por debajo de la temperatura de curado.

5 Dependiendo del aparato usado para el curado (es decir, dispositivo de curado), se pueden medir diferentes temperaturas dentro del dispositivo de curado para caracterizar la temperatura de curado.

En algunas realizaciones, la etapa de curado puede tener lugar en un horno. En dichas realizaciones, se mide la temperatura dentro del horno. Basándose en esta, cuando tiene lugar la etapa de curado en un horno, la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo dentro del horno y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando la temperatura dentro del horno alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el punto en el tiempo cuando se detiene el calentamiento o al menos se reduce y seguidamente la temperatura dentro del horno disminuye por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el punto en el tiempo cuando la temperatura dentro del horno disminuye por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado empieza cuando la temperatura dentro del horno alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. En realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura dentro del horno es al menos aproximadamente 68°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 72°C, aproximadamente 73°C, o está dentro del intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C, y el tiempo de curado está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 20 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de curado está en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.

En algunas otras realizaciones, el curado tiene lugar en dispositivos de curado que se calientan mediante un flujo de aire y comprenden un suministro (entrada) de aire caliente y una salida, p. ej., una paila de recubrimiento o lecho fluidizado. Dichos dispositivos de curado se llamarán en lo sucesivo dispositivos de curado por convección. En dichos dispositivos de curado, se puede medir la temperatura del aire de entrada, es decir, la temperatura del aire caliente que entra en el dispositivo de curado por convección y/o la temperatura del aire de salida, es decir, la temperatura del aire que sale del dispositivo de curado por convección. También se puede determinar, o al menos calcular la temperatura de las formulaciones dentro del dispositivo de curado por convección durante la etapa de curado, p. ej., usando instrumentos de medición de la temperatura por infrarrojos (tal como una pistola de IR), o midiendo la temperatura usando una sonda de temperatura que se ha colocado dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones. Basándose en esto, cuando tiene lugar la etapa de curado en un dispositivo de curado por convección, la temperatura de curado se puede definir y el tiempo de curado se puede medir como sigue.

En una realización (método 1), la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de entrada y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando la temperatura del aire de entrada alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el punto en el tiempo cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura del aire de entrada seguidamente disminuye por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el punto en el tiempo cuando la temperatura del aire de entrada disminuye por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado empieza de acuerdo con el método 1, cuando la temperatura del aire de entrada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura del aire de entrada objetivo es preferiblemente al menos aproximadamente 72°C, por ejemplo, aproximadamente 75°C, y el tiempo de curado que se mide de acuerdo con el método 2 está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 1 hora.

En otra realización (método 2), la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo del aire de salida y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando la temperatura del aire de salida alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el punto en el tiempo cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura del aire de salida seguidamente disminuye por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el punto en el tiempo cuando la temperatura del aire de salida disminuye por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado empieza de acuerdo con el método 2,

cuando la temperatura del aire de salida alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. En realizaciones preferidas, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura del aire de salida objetivo es preferiblemente al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, o al menos aproximadamente 72°C, por ejemplo, la temperatura del aire de salida objetivo es aproximadamente 68°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 72°C, aproximadamente 75°C o aproximadamente 78°C, y el tiempo de curado que se mide de acuerdo con el método 2 preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado es aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 75 minutos o aproximadamente 90 minutos. En una realización más preferida, el tiempo de curado que se mide de acuerdo con el método 2 está en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

En una realización adicional (método 3), la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo de las formulaciones y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando la temperatura de las formulaciones, que se puede medir, por ejemplo mediante una pistola de IR, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el punto en el tiempo cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura de las formulaciones seguidamente disminuye por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de alto peso molecular, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el punto en el tiempo cuando la temperatura de las formulaciones disminuye por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado empieza de acuerdo con el método 3, cuando la temperatura de las formulaciones alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C.

En otra realización más (método 4), la temperatura de curado se define como la temperatura objetivo medida usando una sonda de temperatura, tal como un termopar de cables, que se pone dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones, y el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando la temperatura medida usando la sonda de temperatura, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el punto en el tiempo cuando el calentamiento se detiene o al menos se reduce y la temperatura medida usando una sonda de temperatura seguidamente disminuye por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el punto en el tiempo cuando la temperatura medida usando la sonda de temperatura disminuye por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado empieza cuando la temperatura medida usando una sonda de temperatura registra una temperatura en el dispositivo de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. En una realización preferida, el perfil de temperatura durante la etapa de curado muestra una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado es al menos aproximadamente 68°C, por ejemplo, aproximadamente 70°C, y el tiempo de curado que se mide de acuerdo con el método 4 está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas o aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 90 minutos.

Si el curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, el tiempo de curado se puede medir por cualquiera de los métodos descritos antes.

En algunas realizaciones, la temperatura de curado se define como un intervalo de temperatura objetivo, por ejemplo, la temperatura de curado se define como un intervalo de temperatura del aire de entrada objetivo o un intervalo de temperatura del aire de salida objetivo. En dichas realizaciones, el punto de inicio de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando se alcanza el límite inferior del intervalo de la temperatura objetivo, y el punto final de la etapa de curado se define como el punto en el tiempo cuando se detiene el calentamiento o al menos se reduce, y seguidamente la temperatura disminuye por debajo del límite inferior del intervalo de tiempo objetivo en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), por ejemplo, por debajo de aproximadamente 62°C.

El tiempo de curado, es decir, el periodo de tiempo que la formulación se somete a la temperatura de curado, que se puede medir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos antes, es al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. El tiempo de curado puede variar de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 10 horas, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas dependiendo de la formulación específica y de la temperatura de curado. De acuerdo con algunas realizaciones, el tiempo de curado varía de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos. De acuerdo con realizaciones adicionales, en donde la temperatura de

curado es al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C, o varía de aproximadamente 62°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 65°C to aproximadamente 85°C, entonces el tiempo de curado es preferiblemente al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente 75 minutos, al menos aproximadamente 90 minutos o al menos aproximadamente 120 minutos. En realizaciones preferidas, en donde la temperatura de curado es, por ejemplo, al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C, o está en el intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C o de aproximadamente 72°C a aproximadamente 80°C, entonces el tiempo de curado es preferiblemente al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos. En algunas de dichas realizaciones, el tiempo de curado se puede elegir para que sea tan corto como sea posible mientras todavía se logre el resultado deseado (p. ej., mayor resistencia a la manipulación indebida. Por ejemplo, el tiempo de curado preferiblemente no supera aproximadamente 5 horas, no supera aproximadamente 3 horas o no supera aproximadamente 2 horas. Preferiblemente, el tiempo de curado está en el intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora. Cualquier combinación de las temperaturas de curado y los tiempos de curado descritos en la presente memoria, están dentro del alcance de la presente invención.

En algunas realizaciones, la composición solo se somete a la temperatura de curado hasta que el poli(óxido de etileno) presente en la formulación ha alcanzado su temperatura de reblandecimiento y/o funde al menos parcialmente. En algunas de dichas realizaciones, el tiempo de curado varía desde más de 0 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 1 hora. El curado instantáneo es posible eligiendo un dispositivo de curado que permita un calentamiento instantáneo del poli(óxido de etileno) en la formulación a al menos su temperatura de reblandecimiento, de modo que el poli(óxido de etileno) de alto peso molecular funde al menos parcialmente. Dichos dispositivos son, por ejemplo, hornos de microondas, dispositivos de ultrasonidos, aparatos de irradiación de luz tales como aparatos de irradiación de UV, campos de ultra alta frecuencia (UHF) o cualquier otro aparato conocido por el experto en la técnica.

El tamaño de la formulación puede determinar el tiempo de curado requerido y el tiempo de curado para lograr la resistencia a la manipulación indebida.

En algunas realizaciones, la etapa de curado conduce a una disminución de la densidad de la formulación, de modo que la densidad de la formulación curada es menor que la densidad de la formulación antes de la etapa de curado. Preferiblemente, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye en al menos aproximadamente 0,5%. Más preferiblemente, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye en al menos aproximadamente 0,7%, al menos aproximadamente 0,8%, al menos aproximadamente 1,0%, al menos aproximadamente 2,0% o al menos aproximadamente 2,5%.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica de liberación controlada sólida se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) durante al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos.

En otras realizaciones, la forma farmacéutica de liberación controlada sólida se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora o aproximadamente 30 minutos.

La forma farmacéutica de liberación controlada sólida se puede curar, p. ej., a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 65°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 75°C o a una temperatura de aproximadamente 72°C.

En realizaciones alternativas, la forma farmacéutica de liberación controlada sólida se puede curar a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 72°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C o de aproximadamente 70° C a aproximadamente 75°C.

Procedimientos de aplastamiento

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden aplastar sin comprometer sustancialmente la liberación del agente activo o la integridad de la forma farmacéutica. El aplastado se describe en términos de espesor del diámetro más pequeño de la forma aplastada comparado con el espesor del diámetro más pequeño de la forma no aplastada. Esta comparación se expresa en % del espesor, basado en (i) el espesor del

diámetro más pequeño de la forma no aplastada cuando la forma inicial no es esférica, o (ii) el espesor del diámetro cuando la forma inicial es esférica. El espesor se puede medir usando un medidor de espesor (p. ej., un medidor digital de espesor o calibrador digital). La fuerza de aplastamiento se puede aplicar por cualquier método posible. Con el fin de ensayar las formas farmacéuticas de la presente invención, se puede usar una prensa de banco de tipo Carver (salvo que se especifique otra cosa) para así lograr el aplastado objetivo o el espesor reducido. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el aplastamiento no da como resultado la rotura de la forma farmacéutica en trozos separados; sin embargo, el borde se separa y se pueden producir fisuras.

En algunas realizaciones de la invención, se puede usar un martillo para el aplastamiento de la forma farmacéutica. En dicho procedimiento, el golpeo del martillo se puede aplicar manualmente desde una dirección sustancialmente normal a la dimensión del espesor de la forma farmacéutica. El aplastado se describe entonces de la misma forma que se ha descrito antes.

En otras realizaciones, el aplastamiento se puede medir con respecto a la resistencia a la rotura o ensayos de dureza, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, capítulo 89 "Oral Solid Dosage Forms", páginas 1633-1665, usando el aparato Schleuniger Apparatus. En dicha realización, la forma farmacéutica se prensa entre una pareja de placas planas dispuestas en paralelo de modo que la fuerza se aplica sustancialmente normal a la dimensión del espesor de la forma farmacéutica, aplastando de esta manera la forma farmacéutica. El aplastamiento de la forma farmacéutica se puede describir en términos de % de aplastamiento, basándose en el espesor de la dimensión que se está aplastando antes de llevar a cabo el ensayo de resistencia a la rotura. La resistencia a la rotura (o dureza) se define como la fuerza a la que la forma farmacéutica ensayada se rompe. Las formas farmacéuticas que no se rompen, pero que se deforman debido a la fuerza aplicada se considera que son resistentes a la rotura a esa fuerza particular.

Un ensayo adicional para cuantificar la resistencia de las formas farmacéuticas es el ensayo de indentación usando un analizador de textura, tal como el analizador de textura TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, N.Y. 10583). En este método, una forma farmacéutica se pone en la parte superior de una plataforma de acero inoxidable con una superficie ligeramente cóncava y es penetrada por la sonda que desciende del analizador de textura, tal como una sonda de bola de acero inoxidable de 0,32 cm (1/8 pulgada) de diámetro TA-8A. Antes de iniciar la medición, la forma farmacéutica se alinea directamente bajo la sonda, de modo que la sonda que desciende penetrará el comprimido sobre un eje, es decir, en el centro de la forma farmacéutica, y de modo que la fuerza de la sonda que desciende se aplica sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el espesor de la forma farmacéutica. Primero, la sonda del analizador de textura se mueve hacia la muestra de la forma farmacéutica a la velocidad de preensayo. Cuando la sonda se pone en contacto con la superficie de la forma farmacéutica y se alcanza el ajuste de fuerza de accionamiento, la sonda continua su movimiento con la velocidad de ensayo y penetra en la forma farmacéutica. Para cada profundidad de penetración o distancia de la sonda, se mide la correspondiente fuerza. Cuando la sonda ha alcanzado la profundidad de penetración máxima deseada, cambia de dirección y regresa a la velocidad de post-ensayo, mientras se toman medidas adicionales. La fuerza de fractura se define como la fuerza del primer máximo local que se alcanza en el diagrama de fuerza/distancia correspondiente y se calcula usando por ejemplo, el software de Analizador de Textura "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English".

La expresión "resistencia al machacado" se define para los fines de algunas realizaciones de la presente invención refiriéndose a formas farmacéuticas que al menos se pueden aplastar con una prensa de banco como se ha descrito antes sin romperse, hasta no más de aproximadamente 60% del espesor, preferiblemente no más de aproximadamente 50% del espesor, más preferido no más de aproximadamente 40% del espesor, incluso más preferido no más de aproximadamente 30% del espesor y lo más preferido no más de aproximadamente 20% del espesor, 10% del espesor o 5% del espesor.

En algunas realizaciones, la cantidad de agente activo (analgésico opiáceo) liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 10% en puntos, 15% en puntos o 20% en puntos de la cantidad liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica no aplastada medido por disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En realizaciones alternativas, la forma farmacéutica de liberación controlada sólida se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 60% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla, no más de aproximadamente 50% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla, no más de aproximadamente 40% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla, no más de aproximadamente 30% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla o no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención y no deben considerarse como específicamente limitantes de la invención descrita y reivindicada en la presente memoria. Dichas variaciones de la invención, que incluyen la sustitución de todos los equivalentes conocidos ahora o desarrollados más adelante, que podrían estar en el campo de los expertos en la técnica, y cambios en la formulación o cambios minoritarios en el diseño experimental, deben considerarse que están dentro del alcance de la invención incorporados en la presente memoria.

Ejemplos

La presente invención ahora se describirá de forma más completa con referencia a los ejemplos que acompañan. Sin embargo, debe entenderse que la siguiente descripción es solo ilustrativa y no debe considerarse de ninguna forma como una restricción de la invención.

- 5 En los siguientes ejemplos, los comprimidos A a F, H, I, K y L no son según la presente invención como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, estos ejemplos son ejemplos de referencia. Los comprimidos G, J y de M a S son según la invención reivindicada.

Ejemplo 1

- 10 Se preparó un comprimido de 400 mg (comprimido A) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000), como se expone en la siguiente tabla 1.

Tabla 1 (Comprimido A)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	16	200	8	7,94
Cubierta	4	200	2	10,32
Total	20	400	10	

- 15 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 7,94 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 1, se pesó al peso objetivo de 200 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar el núcleo del comprimido A.

- 20 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso, cóncavo estándar, redondo de 10,32 mm. Se pusieron en la matriz 100 mg de la mezcla de la cubierta como se expone en la tabla 1. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y se pusieron 100 mg adicionales de la mezcla de la cubierta sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido A recubierto por compresión.

Se pusieron varios comprimidos del comprimido A recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

- 25 La disolución de los comprimidos del comprimido A curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los resultados de las formulaciones de los ejemplos 2-4 en la figura 1.

Ejemplo 2

- 30 Se preparó un comprimido de 500 mg (comprimido B) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000), como se expone en la siguiente tabla 2.

Tabla 2 (Comprimido B)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	16	300	5,3	8,73
Cubierta	4	200	2	11,11
Total	20	500	4	

- 35 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 8,73 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 2, se pesó al peso objetivo de 300 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar

el núcleo del comprimido B.

5 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 11,11 mm. Se puso en la matriz la primera porción de 200 mg de la mezcla de la cubierta, como se expone en la tabla 2. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y la parte restante de los 200 mg de la mezcla de la cubierta se puso sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido B recubierto por compresión.

Se pusieron varios comprimidos del comprimido B recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

10 La disolución de los comprimidos del comprimido B curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los resultados de las formulaciones de los ejemplos 1 y 3-4 en la figura 1.

Ejemplo 3

15 Se preparó un comprimido de 500 mg (comprimido C) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000), como se expone en la siguiente tabla 3.

Tabla 3 (Comprimido C)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	16	300	5,3	9,53
Cubierta	4	200	2	11,11
Total	20	500	4	

20 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 9,53 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 3, se pesó al peso objetivo de 300 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar el núcleo del comprimido C.

25 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 11,11 mm. Se puso en la matriz la primera porción de 200 mg de la mezcla de la cubierta, como se expone en la tabla 3. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y la parte restante de los 200 mg de la mezcla de la cubierta se puso sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido C recubierto por compresión.

Se pusieron varios comprimidos del comprimido C recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

30 La disolución de los comprimidos del comprimido C curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los resultados de las formulaciones de los ejemplos 1-2 y 4 en la figura 1.

Ejemplo 4

35 Se preparó un comprimido de 475 mg (comprimido D) que incluía 20 mg de bitartrato de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000), como se expone en la siguiente tabla 4.

Tabla 4 (Comprimido D)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	14	175	8	7,94
Cubierta	6	300	2	11,11
Total	20	475	4,2	

5 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 7,94 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 4, se pesó al peso objetivo de 175 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar el núcleo del comprimido D.

10 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 11,11 mm. Se puso en la matriz una primera porción de 300 mg de la mezcla de la cubierta, como se expone en la tabla 4. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y la parte restante de los 300 mg de la mezcla de la cubierta se puso sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido D recubierto por compresión.

Se pusieron varios comprimidos del comprimido D recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

15 La disolución de los comprimidos del comprimido D curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los resultados de las formulaciones de los ejemplos 1-3 en la figura 1.

Ejemplo 5

20 Se preparó un comprimido de 500 mg (comprimido E) que incluía 120 mg de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de bajo peso molecular (PEO 205 - PM 600.000) para el núcleo, y usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000) para la cubierta, como se expone en la siguiente tabla 5.

Tabla 5 (Comprimido E)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	96	300	32	8,73
Cubierta	24	200	12	11,11
Total	120	500	24	

25 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 8,73 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 5, se pesó al peso objetivo de 300 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar el núcleo del comprimido E.

30 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 11,11 mm. Se puso en la matriz una primera porción de 200 mg de la mezcla de la cubierta, como se expone en la tabla 5. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y la parte restante de los 200 mg de la mezcla de la cubierta se puso sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido E recubierto por compresión.

35 Se pusieron varios comprimidos del comprimido E recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

La disolución de los comprimidos del comprimido D curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los

resultados de las formulaciones de los ejemplos 5 y 6 en la figura 2.

Ejemplo 6

Se preparó un comprimido de 500 mg (comprimido F) que incluía 120 mg de hidrocodona, usando poli(óxido de etileno) de alto peso molecular (PEO 303 - PM 7.000.000) para la cubierta, como se expone en la siguiente tabla 6.

5 Tabla 6 (Comprimido F)

	Hidrocodona (mg)	Peso total	% de Hidrocodona	Tamaño del troquel (mm)
Núcleo	96	300	32	8,73
Cubierta	24	200	12	11,11
Total	120	500	24	

10 Para preparar el núcleo, una prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 8,73 mm. Una parte alícuota en polvo de la mezcla de núcleo, como se ha expuesto antes en la tabla 6, se pesó al peso objetivo de 300 mg, se cargó en la matriz, y se comprimió para formar el núcleo del comprimido F.

15 Para preparar la cubierta, la prensa de comprimidos Manesty tipo F 3 de estación individual se equipó con un troquel liso cóncavo estándar, redondo de 11,11 mm. Se puso en la matriz una primera porción de 200 mg de la mezcla de la cubierta, como se expone en la tabla 6. El núcleo del comprimido como se preparó antes se puso manualmente centrado en la matriz (en la parte superior del lecho de polvo), y la parte restante de los 200 mg de la mezcla de la cubierta se puso sobre la parte superior del comprimido en la matriz. Después los materiales se comprimieron manualmente girando la rueda de compresión para formar el comprimido F recubierto por compresión.

Se pusieron varios comprimidos del comprimido F recubierto por compresión preparados como antes sobre una bandeja, que se puso en un horno Hotpack modelo 435304 dirigido a 72°C durante 30 minutos para el curado.

20 La disolución de los comprimidos del comprimido F curados después se ensayó en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C. Los resultados se muestran frente a los resultados de las formulaciones de los ejemplos 5 y 6 en la figura 2.

Ejemplos 7-12

25 Se prepararon seis comprimidos recubiertos por compresión diferentes (denominados comprimidos G-L) que contenían un total de bien 20 mg de bitartrato de hidrocodona (comprimidos G, H e I) o 120 mg de bitartrato de hidrocodona (comprimidos J, K y L), de acuerdo con la tabla 7 (20 mg) o la tabla 8 (120 mg) siguientes.

Tabla 7 (comprimidos G, H, I)

	Formulación G	Formulación H	Formulación I
20 mg			
Componente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
<i>Núcleo</i>			
Bitartrato de hidrocodona	16	16	16
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,09	1,09	1,09
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	1,09	1,09	1,09
PEO (PM=600.000) POLYOX WSR 205	280,32	280,32	280,32
Estearato magnésico	1,5	1,5	1,5
Subtotal	300	300	300
<i>Recubrimiento seco</i>			

Bitartrato de hidrocodona	4	4	4
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	0,27	0,27	0,27
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	0,27	0,27	0,27
PEO (PM=7.000.000) POLYOX WSR 303 FP	393,26	293,81	194,36
Estearato magnésico	2	1,5	1
Laca de aluminio Amarillo DyC nº 10	0,2	0,15	0,1
Subtotal	400	300	200
<i>Recubrimiento cosmético</i>			
Blanco Opadry Y-5-18024-A	28	24	20
Total	728	624	520

Tabla 8 (comprimidos J, K, L)

	Formulación J	Formulación K	Formulación L
120 mg			
Componente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
<i>Núcleo</i>			
Bitartrato de hidrocodona	96	96	96
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	6,54	6,54	6,54
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	6,54	6,54	6,54
PEO (PM=600.000) POLYOX WSR 205	189,42	189,42	189,42
Estearato magnésico	1,5	1,5	1,5
Subtotal	300	300	300
<i>Recubrimiento seco</i>			
Bitartrato de hidrocodona	24	24	24
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,64	1,64	1,64
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	1,64	1,64	1,64
PEO (PM=7.000.000) POLYOX WSR 303 FP	370,52	271,07	171,62
Estearato magnésico	2	1,5	1
Laca de aluminio Rojo DyC nº 30	0,2	0,15	0,1
Subtotal	400	300	200
<i>Recubrimiento cosmético</i>			
Rosa Opadry Y-S-1-14518A	28	24	20
Total	728	624	520

5 Un granulador supercortante (Collette 75 litros) se cargó con el bitartrato de hidrocodona, la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa. Se añadió agua a la mezcla (p. ej., 8-15%) con la hélice y cuchilla en marcha. La granulación húmeda se pasó por el tamiz grueso de un dispositivo de molienda Quadro Comil. La granulación

húmeda tamizada se secó en un secador de lecho fluido Vector VFC-3. La granulación seca se pasó por el tamiz fino del dispositivo de molienda Quadro Comil.

Una mezcladora en "V" 16 Q se cargó con PEO POLYOX WSR 205 y la granulación molida, y se mezcló durante 5 minutos. Se añadió estearato de magnesio tamizado a la mezcla y se mezcló durante 1 minuto para preparar la mezcla del núcleo.

Una mezcladora en "V" 16 Q se cargó con PEO POLYOX WSR 303, la laca de aluminio rojo DyC N° 30, y la granulación molida, y se mezcló durante 5 minutos. Se añadió estearato de magnesio tamizado a la mezcla y se mezcló durante 1 minuto para preparar la mezcla del recubrimiento seco.

La mezcla del núcleo y la mezcla del recubrimiento seco se comprimieron en comprimidos recubiertos secos en una prensa DryCota. La mezcla del núcleo se cargó en la tolva uno lateral y el peso de núcleo se ajustó al objetivo de 300 mg. Después se cargó la mezcla de recubrimiento seco en la tolva dos lateral y el peso total del comprimido se ajustó al objetivo. Después de ajustar el peso, se inició la compresión y la prensa se hizo trabajar, p. ej., a 6 rpm.

Aproximadamente 10 kg de los comprimidos recubiertos por compresión se pesaron y se recubrieron por pulverización con la suspensión de recubrimiento de Opadry hasta una ganancia de peso objetivo de aproximadamente 1,0% (en peso) en una paila de recubrimiento Compu-Lab de 61 cm (24 pulgadas) perforada. El recubrimiento por pulverización se llevó a cabo como sigue. El lecho de comprimidos se calentó ajustando la temperatura del aire de entrada a 55°C. Una vez que la temperatura de salida alcanzó 39°C, el recubrimiento de película empezó a una velocidad de la paila de 12 rpm y una tasa de pulverización de aproximadamente 44 ml/min. El recubrimiento de película se continuó hasta lograr la ganancia de peso objetivo de 1% (este era un recubrimiento parcial antes del curado en la etapa x, ya que el recubrimiento final de ganancia de peso de 4% en la etapa xii se volvería pegajoso durante el curado).

Los comprimidos parcialmente recubiertos se curaron en la paila de recubrimiento perforada. La temperatura de entrada se ajustó a 85°C a una velocidad de la paila de aproximadamente 10 rpm. Los comprimidos se curaron a una temperatura de salida de 72°C durante aproximadamente 30 minutos.

Después de curado, los comprimidos se enfriaron en la paila giratoria ajustando la temperatura de entrada a 22°C. El enfriamiento se continuó hasta que la temperatura de salida era menor de 28°C.

Los comprimidos curados después se recubrieron por pulverización con suspensión de recubrimiento adicional para lograr una ganancia de peso final objetivo de 4,0% (en peso, incluido el recubrimiento de 1% previo) en la paila de recubrimiento perforada a una velocidad de la paila de 12 rpm y tasa de pulverización de aproximadamente 44 ml/min.

Los comprimidos recubiertos con película se transfirieron a un tambor revestido de polietileno tarado.

Los resultados de disolución (% de principio activo liberado a lo largo del tiempo) para estos comprimidos de 20 mg y 120 mg recubiertos por compresión, se presentan en la figura 3 y las tablas 9 y 10 a continuación.

Tabla 9

Tiempo de disolución (h)	20 mg Lenta (G) % de p. activo liberado	20 mg Media (H) % de p. activo liberado	20 mg Rápida (I) % de p. activo liberado
1	5	6	8
2	8	10	14
4	14	19	28
8	33	43	55
12	56	66	81
18	81	91	106
24	99	102	107

Tabla 10

Tiempo de disolución (h)	120 mg Lenta (J) % de p. activo liberado	120 mg Media (K) % de p. activo liberado	120 mg Rápida (L) % de p. activo liberado
1	5	6	8
2	8	10	15
4	14	20	29
8	35	47	57
12	59	72	82
18	86	100	98
24	102	103	100

Como indica la disolución de los ejemplos anteriores, factores que incluyen en la disolución del agente activo de las formas farmacéuticas son la relación en peso del núcleo:cubierta y el peso del comprimido. Además, los datos de disolución presentados antes demuestran que las formulaciones de la presente invención presentan liberación de orden sustancialmente cero como se describe en la presente memoria.

Ejemplo 13

Se llevó a cabo un estudio cruzado, sin ocultación, aleatorizado en sujetos hombres y mujeres adultos sanos, con las formulaciones de hidrocodona (HYD) de los ejemplos 7-12. El estudio estaba compuesto de iteraciones (un procedimiento de repetición del diseño del estudio cada vez con un grupo único de sujetos sometidos a una serie de tratamientos predefinidos). Se llevaron a cabo las siguientes iteraciones:

Iteración 1:

N=36

Aleatorizado, dosis única, 3 tratamientos, 3 periodos cruzados.

- HYD 20 mg, comprimido de liberación lenta, en ayunas (Comprimido G)
- HYD 20 mg, comprimido de liberación media, en ayunas (Comprimido H)
- HYD 20 mg, comprimido de liberación rápida, en ayunas (Comprimido I)

Iteración 2:

N=36

Aleatorizado, dosis única, 3 tratamientos, 3 periodos cruzados.

- HYD 120 mg, comprimido de liberación lenta, en ayunas (Comprimido J)
- HYD 120 mg, comprimido de liberación media, en ayunas (Comprimido K)
- HYD 120 mg, comprimido de liberación rápida, en ayunas (Comprimido L)

Iteración 3:

N=16

Aleatorizado, dosis única, 2 tratamientos, 2 periodos cruzados.

- HYD 120 mg, comprimido de liberación lenta, en ayunas (Comprimido J)
- HYD 120 mg, comprimido de liberación lenta, estado posprandial (Comprimido J)

Las formulaciones se administraron cada una por vía oral con 240 ml (8 oz) de agua como una dosis única en ayunas o estado posprandial, como se indica.

Puesto que este estudio se llevó a cabo en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opiáceo hidrocloreuro de naltrexona para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con los opiáceos.

Procedimientos de selección

- Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos de cribado para todos los potenciales sujetos en una consulta de selección realizada en los 28 días previos a la administración de la primera dosis:
- 5
 - Consentimiento informado.
 - Consentimiento informado para la toma de muestra farmacogenómica opcional.
 - Consentimiento informado para la toma de muestra de cabello opcional.
 - Peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y datos demográficos.
 - 10
 - Evaluación de criterios de inclusión/exclusión.
 - Antecedentes médicos y de medicación, incluyendo la medicación concomitante.
 - Signos vitales (presión arterial sistólica/diastólica, pulsaciones, frecuencia respiratoria, temperatura oral) después de haber estado sentados aproximadamente 5 minutos y SpO₂.
 - 15
 - Signos vitales adicionales (presión arterial sistólica/diastólica, y pulsaciones) después de haber estado de pie 2 minutos.
 - Se llevó a cabo la encuesta ¿Cómo se encuentra? al mismo tiempo que se medían los signos vitales.
 - Exploración física rutinaria.
 - Evaluaciones de laboratorio clínico después de al menos 4 horas en ayunas (que incluyen bioquímica, hematología y análisis de orina).
 - 20
 - ECG de 12 derivaciones, QTcF no supera 450 ms.
 - Cribados para la hepatitis (que incluyen el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg], anticuerpo de la hepatitis C [anti-HCV]).
 - Cribados para alcohol, cotinina y fármacos de abuso seleccionados.
 - 25
 - Prueba de embarazo en suero, solo en mujeres; hormona foliculoestimulante en el suero (FSH) solo en mujeres postmenopáusicas.
 - Prueba de embarazo en suero (solo mujeres)
 - Hormona foliculoestimulante del suero (FSH) (solo en mujeres postmenopáusicas).

Criterios de inclusión

- Los sujetos que cumplieran los siguientes criterios se incluyeron en el estudio.
- 30
 - Proporcionaron el consentimiento informado por escrito.
 - Hombres y mujeres de 18 a 50 años, inclusive.
 - Pesos corporales en el intervalo de 50 a 100 kg (110 a 220 lbs) y un IMC de 18 a 34 (kg/m²), inclusive.
 - Sanos y sin descubrimientos anormales significativos determinado por antecedentes médicos, exploración física, signos vitales y ECG.
- 35
 - Las mujeres en edad de reproducción deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y fiable (p. ej., barrera con espuma o gel espermicida adicional, dispositivo intrauterino, anticoncepción hormonal). Las mujeres que son postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas ≥ 1 año y tener FSH en el suero elevada.
 - Dispuesto a comer el alimento suministrado durante el estudio.
- 40
 - Se abstendrán de ejercicio vigoroso durante todo el estudio. Los sujetos no empezarán un nuevo programa de ejercicio ni participarán en ningún esfuerzo físico vigoroso inusual.

Criterios de exclusión

Los siguientes criterios excluían potenciales sujetos del estudio.

- Mujeres embarazadas (prueba positiva de la gonadotropina coriónica humana beta) o lactantes
 - Antecedentes actuales o recientes (en el plazo de 5 años) de toxicomanía o alcoholismo.
 - 5 - Antecedentes o cualesquiera afecciones actuales que puedan interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco.
 - Uso de una medicación que contiene opiáceo en los pasados 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
 - Antecedentes de sensibilidad conocida a la hidrocodona, naltrexona o compuestos relacionados.
 - Cualquier antecedente de náuseas frecuentes o emesis independientemente de la etiología.
 - 10 - Cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo en la cabeza con secuelas.
 - Participación en un estudio clínico de fármaco durante los 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
 - Cualquier enfermedad significativa durante los 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
 - Uso de cualquier medicación incluyendo terapia hormonal tiroidea (está permitida la anticoncepción hormonal), vitaminas, infusiones y/o complementos minerales durante los 7 días precedentes a la dosis inicial.
 - 15 - Afecciones cardíacas anormales que incluyen cualquiera de lo siguiente:
 - Intervalo QTc $\geq$ 450 ms (calculado usando la corrección de Friedericia) en la selección.
 - Intervalo QTc $\geq$ 480 ms (calculado usando la corrección de Friedericia) durante el periodo de tratamiento.
 - Rechazar abstenerse de alimento las 10 horas precedentes y 4 horas después de la administración de fármaco del estudio y abstenerse de cafeína o bebidas que contengan xantina totalmente durante cada confinamiento.
 - 20 - Rechazar abstenerse de consumir bebidas alcohólicas 48 horas antes de la administración de fármaco del estudio inicial (día 1) y en cualquier momento durante el estudio.
 - Antecedentes de fumar o usar productos de nicotina en el plazo de 45 días de la administración de fármaco del estudio o una prueba de cotinina en la orina positiva.
 - 25 - Sangre o productos sanguíneos donados en el espacio de 60 días antes de la administración de fármaco del estudio o en cualquier momento durante el estudio y durante 30 días después de completarse el estudio, salvo que lo requiera el protocolo.
 - Plasma donado en el espacio de 14 días antes de la administración de fármaco del estudio o en cualquier momento durante el estudio, salvo que lo requiera este protocolo.
 - Resultados positivos del cribado de fármacos o cribado de alcohol en la orina.
 - 30 - Resultados positivos de HBsAg, anti-HCV.
 - Prueba de provocación con naloxona.HCl positiva.
 - Presencia de síndrome de Gilbert, o cualquier anomalía hepatobiliar.
 - Solo para la parte del estudio de toma de muestra de cabello opcional, una cantidad de cabello en el cuero cabelludo insuficiente para proporcionar una muestra adecuada.
 - 35 - El investigador cree que el sujeto no es adecuado por una razón o razones que no se exponen específicamente en los criterios de exclusión.
- Los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se distribuyeron aleatoriamente en el estudio.
- A cada sujeto se le asignó un número de sujeto único en la selección. La asignación de los números a los sujetos era en orden ascendente y no se omitieron números. Los números de los sujetos se usaron en toda la documentación del estudio.

Procedimientos de Inicio

Solo el día -1 del periodo 1, los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de provocación con naloxona.HCl. Los resultados de la prueba tenían que ser negativos para que los sujetos continuaran en el estudio. Los signos vitales y SPO₂ se midieron antes y después de la naloxona.HCl.

5 También se llevaron a cabo los siguientes procedimientos para todos los sujetos al Inicio para cada periodo:

- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión, incluyendo la verificación de la disposición a cumplir los criterios de restricción de cafeína y xantina.

- Signos vitales (después de haber estado sentados aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.

10 - La encuesta de ¿Cómo se encuentra? (HDYF, *How do you feel?*) se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.

- Se recogieron evaluaciones de laboratorio clínico (día -1, periodo 1, solo) que incluían bioquímica (en ayunas durante al menos 4 horas), hematología y análisis de orina, después de medir los signos vitales y SpO₂.

- Cribado para alcohol (por alcohol en orina o sangre o prueba de analizador de respiración), cotinina y fármacos de abuso seleccionados (ensayo en orina).

15 - Prueba de embarazo en orina (solo para mujeres).

- Control y registro de la medicación concomitante.

- Control y registro de AA.

Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados del cribado de fármacos (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de la administración. Además, se verificaron el cumplimiento continuado con la medicación concomitante y otras restricciones al Inicio y a lo largo del estudio en la documentación fuente adecuada.

20

Procedimientos del periodo de tratamiento

Se predeterminaron los tratamientos a estudiar para cada iteración. Dentro de una iteración, cuando los datos estaban disponibles, los tratamientos se abandonaban entre cohortes. Los tratamientos abandonados se sustituyeron por repeticiones de los tratamientos restantes.

25

- Antes de la primera dosis en el periodo 1, los sujetos se asignaron aleatoriamente a una secuencia de tratamiento.

- Los sujetos recibieron comprimidos de naltrexona.HCl (50 mg) con 240 ml de agua a las -12 h antes de la administración de fármaco del estudio.

30 - Antes de la administración del fármaco del estudio (excepto en el periodo 1), se llevaron a cabo en los sujetos análisis bioquímico (en ayunas durante al menos 4 horas), hematológico y de orina.

- Se administró a los sujetos el fármaco del estudio con 240 ml de agua como sigue:

Para el tratamiento en ayunas:

Después de ayuno de 10 h durante la noche, se administró a los sujetos el fármaco de estudio con 240 ml de agua. Los sujetos que recibieron el tratamiento en ayunas continuaron en ayunas durante 4 horas después de la administración.

35

Para los tratamientos posprandiales:

Después de ayuno de 10 horas durante la noche, se dio a los sujetos una comida estándar (desayuno de alto contenido en grasa de la FDA) 30 minutos antes de la administración del fármaco de estudio con 240 ml de agua. No se permitió alimento durante al menos 4 horas después de la dosis. Se dejó claro a los sujetos que toda la comida debía consumirse dentro del marco de tiempo designado.

40

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición recta mientras recibían su dosis del fármaco del estudio.

No se requería ayuno para los días del estudio que no había administración de dosis.

- Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de naltrexona.HCl con 240 ml de agua a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas respecto a cada administración de fármaco del estudio.

45 - Para los sujetos que recibían dosis de hidrocodona de 60 mg o más, se controló la SpO₂ continuamente

empezando antes de la administración de dosis y continuando a lo largo de 24 horas después de la dosis.

- Los signos vitales (después de haber estado sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO_2 , se obtuvieron antes de la dosis y a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

- La encuesta de ¿Cómo se encuentra? (HDYF) se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.

5 - Se llevaron a cabo en los sujetos análisis bioquímico (en ayunas durante al menos 4 horas), hematológico y de orina, 24 h después de la dosis.

- Además, se llevaron a cabo ECG de 12 derivaciones para cada sujeto antes de la dosis y aproximadamente 12, 24 y 48 horas después de la dosis. Si el QTcF superaba 480 ms, el sujeto se retiraba debido a la razón del acontecimiento adverso.

10 - Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de hidrocodona para cada sujeto antes de la dosis, y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

15 - Los sujetos se limitaron a la unidad desde el inicio en la unidad el día antes de la administración de dosis hasta el momento en que se habían completado sus procedimientos de 48 horas. Los sujetos volvieron a la unidad para los procedimientos de 72 horas.

- Durante el estudio, se registraron los AA y medicamentos concomitantes.

20 Además, se informó a los sujetos que es muy importante comunicar cualquiera/todos los episodios de emesis al personal del estudio inmediatamente y que esta información es crucial para la realización adecuada y resultados del ensayo. Se informó a los sujetos que no se les penalizaría de ninguna forma debido a la comunicación de casos de emesis. Se instruyó al personal de estudio para documentar con cuidado cualquiera/todos los casos de emesis.

Procedimientos de finalización del estudio

Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos en el sitio del estudio para todos los sujetos al final del estudio (finalización del estudio), de 7 a 10 días después de recibir su última dosis del fármaco de estudio o tras la interrupción temprana del estudio.

25 - Evaluación de la medicación concomitante.

- Los signos vitales (después de haber estado sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO_2 .

- La encuesta de ¿Cómo se encuentra? se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.

- Exploración física.

- ECG de 12 derivaciones.

30 - Evaluaciones de laboratorio clínico (que incluyen análisis bioquímico (en ayunas durante al menos 4 horas), hematológico y de orina).

- Evaluaciones de AA.

- Prueba de embarazo en suero (solo para mujeres).

Los resultados preliminares se exponen en las figuras 4-6 y la siguiente tabla 13:

35

Tabla 13. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de hidrocodona plasmática preliminares

Parámetro (Unidad)	Estadística	Iteración 1: HYD 20 mg			Iteración 2: HYD 120 mg			Iteración 3: HYD 120 mg	
		Lenta (G)	Media (H)	Rápida (I)	Lenta (J)	Media (K)	Rápida (L)	Lenta (J)	Lenta (J)
		Ayunas	Ayunas	Ayunas	Ayunas	Ayunas	Ayunas	Ayunas	Posprandial
		(N = 36)	(N = 36)	(N = 36)	(N = 36)	(N = 36)	(N = 36)	(N = 14)	(N = 16)
AUCt	MEDIA	302	323	330	2028	2074	2048	1921	2025
(ng*h/ml)	DE	138	101	90	439	440	514	369	420
	MÍN.	43	95	78	1315	1043	430	1417	1135
	MÁX.	619	557	499	2911	2869	2917	2586	2716
AUCinf	Media	312	326	329	2037	2083	2055	1933	2032
(ng*h/ml)	DE	142	102	90	442	443	516	374	420
	Mín.	44	97	83	1320	1046	430	1427	1136
	Máx.	623	564	507	2935	2908	2924	2594	2717
Cmáx.	Media	15,0	17,4	20,9	119	138	142	110	166
(ng/ml)	DE	6,4	5,8	7,2	35,8	35,3	39,3	30	34,2
	Mín.	4,3	7,5	7,7	55,2	76,7	35,6	67	96,2
	Máx.	30,7	31,3	39,0	227	241	239	162	240
Tmáx. (h)	Media	15,2	13,7	11,4	15,4	12,7	10,7	15	12,0
	DE	4,7	2,6	3,5	2,9	1,7	2,0	3	1,0
	Mín.	5	8	6	10	10	6	12	10
	Mediana	14	14	12	14	12	10	14	12
	Máx.	24	18	24	24	18	14	24	14
T½ (h)	Media	8,3	7,6	9,0	7,1	7,6	7,1	7,7	7,8
	DE	3,1	2,9	4,9	2,4	3,3	2,5	2,4	4,6
	Mín.	4,1	4,5	4,4	4,5	4,2	4,1	4,0	3,8
	Máx.	15,3	17,3	25,2	16,0	17,9	13,4	12,4	21,4
Tlag (h)	Media	0,15	0,11	0,13	0,06	0,03	0,01	0,03	0,06
	DE	0,23	0,21	0,22	0,16	0,12	0,09	0,13	0,17
	Mín.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Máx.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
C24/Cmáx.	Media	0,57	0,45	0,30	0,52	0,32	0,23	N/A	N/A
	DE	0,28	0,20	0,18	0,21	0,15	0,10	N/A	N/A
	Mín.	0,03	0,10	0,06	0,17	0,11	0,07	N/A	N/A
	Máx.	1,00	0,84	1,00	1,00	0,74	0,48	N/A	N/A

Ejemplos 14-20

5 Se prepararon siete comprimidos recubiertos por compresión diferentes (designados como comprimidos M-S) que contenían un total de 20, 30, 40, 60, 80, 100 o 120 mg de bitartrato de hidrocodona, respectivamente, según las tablas 14 (Comprimidos M, N, O, P) y 15 (Comprimidos Q, R, S) siguientes.

Tabla 14 (Comprimidos M, N, O, P)

	Formulación M (20 mg)	Formulación N (30 mg)	Formulación O (40 mg)	Formulación P (60 mg)
Componente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
<i>Núcleo</i>				
Bitartato de hidrocodona	16,000	24,000	32,000	48,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,091	1,636	2,182	3,273
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	1,091	1,636	2,182	3,273
Agua purificada				
PEO (PM = 600.000)	279,918	270,827	261,736	243,555
POLYOX WSR 205 FP				
Estearato magnésico	1,500	1,500	1,500	1,500
Laca de aluminio amarillo FDyC nº 6	0,400	0,400	0,400	0,400
Subtotal	300	300	300	300
<i>Recubrimiento seco</i>				
Bitartato de hidrocodona	4,000	6,000	8,000	12,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	0,273	0,409	0,545	0,818
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	0,273	0,409	0,545	0,818
Agua purificada				
PEO (PM = 7.000.000)	393,455	391,182	388,909	384,364
POLYOX WSR 303 FP				
Estearato magnésico	2,000	2,000	2,000	2,000
Subtotal	400	400	400	400
<i>Recubrimiento cosmético</i>				
Opadry transparente 85F19250	14	14	14	14
Opadry verde 85F110049	21			
Opadry amarillo 85F120034		21		
Opadry gris 85F175009			21	
Opadry beige 85F170015				21
Opadry rosa 85F140044				
Opadry azul 85F105039				
Opadry blanco 85F18422				
Total	735	735	735	735

Tabla 15 (Comprimidos Q, R, S)

	Formulación Q (80 mg)	Formulación R (100 mg)	Formulación S (120 mg)
Componente	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
<i>Núcleo</i>			
Bitartato de hidrocodona	64,000	80,000	96,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	4,364	5,455	6,545
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	4,364	5,455	6,545
Agua purificada			
PEO (PM = 600.000)	225,373	207,191	189,009
POLYOX WSR 205 FP			
Estearato magnésico	1,500	1,500	1,500
Laca de aluminio amarillo FDyC nº 6	0,400	0,400	0,400
Subtotal	300	300	300
<i>Recubrimiento seco</i>			
Bitartato de hidrocodona	16,000	20,000	24,000
Celulosa microcristalina, Avicel PH 101	1,091	1,364	1,636
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	1,091	1,364	1,636
Agua purificada			
PEO (PM = 7.000.000)	379,818	375,273	370,727
POLYOX WSR 303 FP			
Estearato magnésico	2,000	2,000	2,000
Subtotal	400	400	400
<i>Recubrimiento cosmético</i>			
Opadry transparente 85F19250	14	14	14
Opadry verde 85F110049			
Opadry amarillo 85F120034			
Opadry gris 85F175009			
Opadry beige 85F170015			
Opadry rosa 85F140044	21		
Opadry azul 85F105039		21	
Opadry blanco 85F18422			21
Total	735	735	735

Una mezcladora supercortante se cargó con bitartrato de hidrocodona, la celulosa microcristalina, y la hidroxipropilcelulosa.

- La mezcla mezclada seca se mezcló durante un (1) minuto a baja velocidad y la cuchilla apagada, después se

mezcló a alta velocidad con la cuchilla en marcha. Se añadió agua a la mezcla hasta que se había añadido la cantidad de agua deseada, produciendo una granulación húmeda.

La granulación húmeda después se pasó por un molino de tamizado para desaglomerar y se transfirió a una secadora de lecho fluido para el secado.

- 5 Después la mezcla seca se pasó por un tamiz de malla fina hasta que se alcanzó el tamaño de partículas deseado (<1,0%).

Después la granulación tamizada seca se pasó por un molino de tamizado y la granulación activa se recogió en contenedores de acero inoxidable. Se cargó una mezcladora en V con aproximadamente la mitad del poli(óxido de etileno) (POLYOX WSR-205); la cantidad adecuada de granulación activa (ajustada para el ensayo); la laca de aluminio; y el resto del poli(óxido de etileno) (POLYOX WSR-205), y la mezcla se mezcló durante 10 minutos.

Después, la mezcladora en V se cargó con el estearato magnésico y la mezcla se mezcló durante 2 minutos y se descargó en tambores de acero inoxidable.

Una mezcladora en V se cargó con aproximadamente la mitad del poli(óxido de etileno) (POLYOX WS-303); la cantidad adecuada de granulación activa (ajustada para el ensayo); y el resto de poli(óxido de etileno) (POLYOX WSR-303), y la mezcla se mezcló durante 10 minutos.

Después, la mezcladora en V se cargó con el estearato magnésico; se mezcló durante 2 minutos y se descargó en tambores de acero inoxidable.

El lado izquierdo de la prensa se ajustó con troquel cóncavo poco profundo, redondo de 8,75 mm, y el lado derecho de la prensa con un troquel de borde con bisel, cóncavo poco profundo, redondo de 12 mm.

- 20 La mezcla de núcleo (coloreada) después se cargó en la tolva del lado izquierdo (sistema de alimentación por gravedad) para iniciar la compresión del núcleo.

El peso del núcleo se ajustó al peso objetivo (300 mg, +/- 5%).

La mezcla de recubrimiento seca (de blanca a blanquecina) después se cargó en la tolva del lado derecho (sistema de alimentación por gravedad) para iniciar la compresión del comprimido.

- 25 La carga del recubrimiento seco inicial y la carga del recubrimiento seco posterior se ajustaron después de colocar el núcleo al peso de comprimido total objetivo de 700 mg (300 mg de núcleo + 400 mg de recubrimiento seco).

Para la dispersión de color de Opadry (objetivo 20% de sólidos), un recipiente de mezcla se cargó con la cantidad adecuada de agua purificada y se ajustó la velocidad de la mezcladora para formar un vórtice. El polvo de color Opadry se añadió al recipiente a lo largo de un periodo de 2-5 minutos, y se mezcló hasta producir una dispersión homogénea (mínimo 1 hora).

Para la dispersión transparente de Opadry (objetivo 7,5% de sólidos) se cargó un recipiente de mezcla separado con la cantidad adecuada de agua purificada y se ajustó la velocidad de la mezcladora para formar un vórtice. El polvo transparente de Opadry se añadió al recipiente a lo largo de un periodo de 2-5 minutos (objetivo 3 min), y se mezcló hasta producir una dispersión homogénea (mínimo 1 hora).

- 35 Los comprimidos recubiertos por compresión después se transfirieron a una paila de recubrimiento perforada y se recubrieron con película con la dispersión de color de Opadry hasta una ganancia de peso objetivo de 0,7% - 1,5%.

La temperatura de calentamiento se aumentó y los comprimidos se curaron a una temperatura de salida objetivo de 72°C durante aproximadamente 30 minutos, después se enfriaron.

- 40 El recubrimiento del comprimido se continuó con la dispersión de color de Opadry hasta una ganancia de peso objetivo de 3% incluyendo la ganancia de peso del recubrimiento previo.

Después los comprimidos se recubrieron con película con la dispersión transparente de Opadry hasta una ganancia de peso objetivo final de 5%.

Los resultados de la disolución (% de principio activo liberado a lo largo del tiempo) para estos comprimidos recubiertos por compresión de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg y 120 mg se presentan en la siguiente tabla 16.

Tabla 16

Los resultados de la disolución de comprimidos recubiertos por compresión de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg (SGF, n=12)

Tiempo de disolución (h)	20 mg % de p. activo liberado	40 mg % de p. activo liberado	60 mg % de p. activo liberado	80 mg % de p. activo liberado	120 % de p. activo liberado
1	4	4	4	5	4
2	7	7	7	7	7
4	13	13	13	13	14
6	21	21	21	21	22
8	31	32	32	31	32
10	42	43	44	43	45
12	53	55	55	55	57
14	62	65	66	65	68
16	71	74	75	74	77
18	79	82	83	83	86
20	87	91	92	91	93
22	95	99	98	98	99
24	99	102	102	101	101

Ejemplo 21

Se llevó a cabo un estudio en bloques incompletos cruzado, aleatorizado, sin ocultación, 5 tratamientos, 4 periodos en sujetos hombres y mujeres adultos sanos, con las formulaciones de hidrocodona (HYD) de los ejemplos 14-20. El estudio estaba compuesto de un máximo de 5 iteraciones a través de 4 periodos:

La concentración o dosis de comprimidos de HYD estudiados era:

- 1 x comprimido de HYD de 20 mg
- 1 x comprimido de HYD de 40 mg
- 1 x comprimido de HYD de 60 mg
- 10 - 1 x comprimido de HYD de 80 mg
- 1 x comprimido de HYD de 120 mg

Los tratamientos se administraron cada una por vía oral con 240 ml (8 oz) de agua como una dosis única en ayunas.

Puesto que este estudio se llevó a cabo en sujetos humanos sanos, se administró el antagonista opiáceo hidrocloruro de naltrexona para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con los opiáceos.

15 Selección de sujetos

Procedimientos de selección

Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos de selección para todos los potenciales sujetos en una consulta de selección realizada en los 28 días previos a la administración de la primera dosis:

- Consentimiento informado.
- 20 - Consentimiento informado para la toma de muestra farmacogenómica opcional.
- Consentimiento informado par la toma de muestra de cabello opcional.
- Peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y datos demográficos.

- Evaluación de criterios de inclusión/exclusión.
 - Antecedentes médicos y de medicación, incluyendo la medicación concomitante.
 - Signos vitales (presión arterial sistólica/diastólica, pulsaciones, velocidad de respiración, temperatura oral) después de haber estado sentados aproximadamente 5 minutos y SpO₂.
 - 5 - Signos vitales adicionales (presión arterial sistólica/diastólica, pulsaciones) después de haber estado de pie 2 minutos.
 - Se llevó a cabo la encuesta ¿Cómo se encuentra? al mismo tiempo que se medían los signos vitales.
 - Exploración física rutinaria.
 - 10 - Evaluaciones de laboratorio clínico después de al menos 4 horas en ayunas (que incluyen bioquímica, hematología y análisis de orina).
 - ECG de 12 derivaciones, QTcF no supera 450 ms.
 - Cribados para la hepatitis (que incluyen el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg], anticuerpo de la hepatitis C [anti-HCV]).
 - Cribados para alcohol, cotinina y fármacos de abuso seleccionados.
 - 15 - Prueba de embarazo en suero, solo en mujeres; hormona foliculoestimulante del suero (FSH) solo en mujeres postmenopáusicas.
 - Prueba de embarazo en suero (solo mujeres)
 - Hormona foliculoestimulante del suero (FSH) (solo en mujeres postmenopáusicas).
- Criterios de inclusión
- 20 - Los sujetos que cumplieran los siguientes criterios se incluyeron en el estudio.
 - Proporcionaron el consentimiento informado por escrito.
 - Hombres y mujeres de 18 a 50 años, inclusive.
 - Dispuestos a comer el alimento suministrado durante el estudio.
 - Pesos corporales en el intervalo de 50 a 100 kg (110 a 220 lbs) y un IMC de 18 a 34 (kg/m²), inclusive.
 - 25 - Dispuestos a abstenerse de ejercicio vigoroso hasta la consulta de final del estudio. Los sujetos no empezarán un nuevo programa de ejercicio ni participarán en ningún esfuerzo físico vigoroso inusual.
 - Sanos y sin descubrimientos anormales significativos determinado por antecedentes médicos, exploración física, valores de laboratorio clínico, signos vitales y ECG.
 - 30 - Las mujeres en edad de reproducción deben estar usando un método anticonceptivo adecuado y fiable (p. ej., barrera con espuma o gel espermicida adicional, dispositivo intrauterino, anticoncepción hormonal). Las mujeres que son postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas ≥ 1 año y tener FSH en el suero elevada.
- Criterios de exclusión
- Los siguientes criterios excluían potenciales sujetos del estudio.
- Mujeres que están embarazadas (prueba positiva de la gonadotropina coriónica humana beta) o lactantes
 - 35 - Antecedentes actuales o recientes (en el plazo de 5 años) de toxicomanía o alcoholismo.
 - Antecedentes o cualesquiera afecciones actuales que puedan interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco.
 - Uso de un medicamento que contiene opiáceo en los pasados 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
 - 40 - Antecedentes de sensibilidad conocida a la hidrocodona, naltrexona o compuestos relacionados.
 - Cualquier antecedente de náuseas frecuentes o emesis independientemente de la etiología.

- Cualquier antecedente de convulsiones o traumatismo en la cabeza con secuelas.
- Participación en un estudio clínico de fármaco durante los 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
- Cualquier enfermedad significativa durante los 30 días precedentes a la dosis inicial en este estudio.
- 5 - Uso de cualquier medicación incluyendo terapia hormonal tiroidea (está permitida la anticoncepción hormonal y terapia de sustitución hormonal en forma de estrógenos con o sin progestina), vitaminas, infusiones y/o complementos minerales durante los 7 días precedentes a la dosis inicial del fármaco de estudio.
- Cualquier antecedente personal o familiar de intervalo QT prolongado o trastornos del ritmo cardíaco.
- Afecciones cardíacas anormales que incluyen cualquiera de lo siguiente:
 - Intervalo QTc ≥ 450 ms (calculado usando la corrección de Friedericia) en la selección.
- 10 - Intervalo QTc ≥ 480 ms (calculado usando la corrección de Friedericia) durante el periodo de tratamiento.
- Rechazar el abstenerse de alimento las 10 horas precedentes y 4 horas después de la administración de fármaco del estudio y abstenerse de cafeína o bebidas que contengan xantina totalmente durante cada confinamiento.
- Rechazar el abstenerse de consumir bebidas alcohólicas 48 horas antes de la administración de fármaco del estudio inicial (día 1) y en cualquier momento hasta la consulta de final del estudio.
- 15 - Sangre o productos sanguíneos donados en el espacio de 30 días antes de la administración de fármaco del estudio o en cualquier momento hasta la consulta de final del estudio, salvo que lo requiera el protocolo.
- Antecedentes de fumar o usar productos de nicotina en el plazo de 45 días de la administración inicial de fármaco del estudio o una prueba de cotinina en la orina positiva.
- Resultados positivos del cribado de fármacos o cribado de alcohol en la orina.
- 20 - Resultados positivos de HBsAg, anti-HCV.
- Prueba de provocación con naloxona.HCl positiva.
- Presencia de síndrome de Gilbert, o cualquier anomalía hepatobiliar.
- El investigador cree que el sujeto no es adecuado por una razón o razones que no se exponen específicamente en los criterios de exclusión.
- 25 Los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se distribuyeron aleatoriamente en el estudio.
- A cada sujeto se le asignó un número de sujeto único en la selección. La asignación de los números a los sujetos era en orden ascendente y no se omitieron números. Los números de los sujetos se usaron en toda la documentación del estudio.
- 30 Procedimientos de inicio
- Solo el día -1 del periodo 1, los sujetos fueron admitidos en la unidad de estudio y recibieron una prueba de provocación con naloxona.HCl. Los resultados de la prueba tenían que ser negativos para que los sujetos continuaran en el estudio. Los signos vitales y la SPO₂ se midieron antes y después de la naloxona.HCl.
- También se llevaron a cabo los siguientes procedimientos para todos los sujetos al inicio para cada periodo:
- 35 - Verificación de los criterios de inclusión/exclusión, incluyendo la verificación de la disposición a cumplir los criterios de restricción de cafeína y xantina.
- Signos vitales (después de haber estado sentados aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.
- La encuesta de ¿Cómo se encuentra? (HDYF, *How do you feel?*) se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.
- 40 - Se recogieron evaluaciones de laboratorio clínico (día -1, periodo 1, solo) que incluían bioquímica (en ayunas durante al menos 4 horas), hematología y análisis de orina, después de medir los signos vitales y la SpO₂.
- Cribado para el alcohol (por alcohol en orina o sangre o prueba de analizador de respiración), cotinina y fármacos de abuso seleccionados (ensayo en orina).
- Prueba de embarazo en orina (solo para mujeres).

- Control y registro de la medicación concomitante.

- Control y registro de AA.

5 Para que los sujetos continuaran su participación en el estudio, los resultados del cribado de fármacos (incluyendo alcohol y cotinina) tenían que estar disponibles y ser negativos antes de la administración de dosis. Además, se verificaron el cumplimiento continuado con la medicación concomitante y otras restricciones al inicio y a lo largo del estudio en la documentación fuente adecuada.

Procedimientos del periodo de tratamiento

10 Se predeterminaron los tratamientos a estudiar para cada iteración. Dentro de una iteración, cuando los datos estaban disponibles, los tratamientos se abandonaban entre cohortes. Los tratamientos abandonados se sustituyeron con repeticiones de los tratamientos restantes.

- Antes de la primera dosis en el periodo 1, los sujetos se asignaron aleatoriamente a una secuencia de tratamiento.

- Los sujetos recibieron comprimidos de naltrexona.HCl (50 mg) con 240 ml de agua a las -12 h antes de la administración de fármaco del estudio.

15 - Se administró a los sujetos el fármaco del estudio con 240 ml de agua después de ayuno de 10 h durante la noche. Los sujetos continuaron en ayunas durante 4 horas después de la administración de la dosis.

Los sujetos estaban de pie o sentados en posición recta mientras recibían su dosis del fármaco del estudio.

No se requería ayuno para los días del estudio que no había administración de dosis.

- Los sujetos recibieron comprimidos de 50 mg de naltrexona.HCl con 240 ml de agua a las -12, 0, 12, 24 y 36 horas respecto a cada administración de fármaco del estudio.

20 - Para los sujetos que recibían dosis de hidrocodona de 60 mg o más, se controló la SpO₂ continuamente empezando antes de la administración de la dosis y continuando a lo largo de 24 horas después de la dosis.

- Los signos vitales (después de haber estado sentados durante aproximadamente 5 minutos) y la SpO₂, se obtuvieron antes de la dosis y a las 1, 2.5, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

- La encuesta de ¿Cómo se encuentra? (HDYF) se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.

25 - Se llevaron a cabo ECG de 12 derivaciones para cada sujeto antes de la dosis y aproximadamente 12, 24 y 48 horas después de la dosis.

- Se obtuvieron muestras de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de hidrocodona para cada sujeto antes de la dosis, y a las 0.5, 1, 2.5, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 36, 48, y 72 horas después de la dosis para cada periodo.

30 - Los sujetos se limitaron a la unidad desde el inicio en la unidad el día antes de la administración de dosis hasta el momento en que se habían completado sus procedimientos de 72 horas.

- Durante el estudio, se registraron los AA y medicamentos concomitantes.

35 Además, se informó a los sujetos que es muy importante comunicar cualquiera/todos los episodios de emesis al personal del estudio inmediatamente y que esta información es crucial para la realización adecuada y resultados del ensayo. Se informó a los sujetos que no se les penalizaría de ninguna forma debido a la comunicación de casos de emesis. Se instruyó al personal de estudio para documentar con cuidado cualquiera/todos los casos de emesis.

Procedimientos de finalización del estudio

40 Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos en el sitio del estudio para todos los sujetos al final del estudio (finalización del estudio), de 7 a 10 días después de recibir su última dosis del fármaco de estudio o tras la interrupción temprana del estudio.

- Evaluación de la medicación concomitante.

- Los signos vitales (después de haber estado sentados durante aproximadamente 5 minutos) y SpO₂.

- La encuesta de ¿Cómo se encuentra? (HDYF) se realizó al mismo tiempo que se midieron los signos vitales.

- Exploración física.

45 - ECG de 12 derivaciones.

- Evaluaciones de laboratorio clínico (que incluyen análisis bioquímico (en ayunas durante al menos 4 horas), hematológico y de orina).

- Evaluaciones de AA.

- Prueba de embarazo en suero (solo para mujeres).

5 Los resultados preliminares se exponen en la figura 7 y la siguiente tabla 17:

Tabla 17. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de hidrocodona plasmática preliminares

Parámetro		HYD 20 mg	HYD 40 mg	HYD 60 mg	HYD 80 mg	HYD 120 mg
(Unidad)	Estadística	(N=29)	(N=30)	(N=28)	(N=30)	(N=29)
AUCt (ng*h/ml)	Media	281	618	1004	1298	1759
	DE	127	255	292	373	671
	Mín.	30	85	580	559	303
	Máx	591	1200	1724	2501	3324
AUCinf (ng*h/ml)	Media	284	622	1009	1304	1768
	DE	128	256	294	375	674
	Mín.	31	86	583	564	305
	Máx	595	1213	1742	2514	3347
Cmáx (ng/ml)	Media	15	34	54	69	110
	DE	5,5	12	15	17	44
	Mín.	3,5	7.6	33	40	28
	Máx	26	54	83	109	199
Tmáx (h)	Media	15	16	16	15	15
	DE	4,5	4,5	4,7	2,6	4,4
	Mín.	6	6	10	10	6
	Mediana	16	16	14	16	14
	Máx	24	24	30	24	30

10 La presente invención no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos, que se pretende que sean ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualesquiera realizaciones que sean funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de esta invención. Realmente, diferentes modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica, y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Se describe además en la presente memoria sin reivindicarse:

1. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

15 un núcleo que comprende una primera porción de analgésico opiáceo en un primer material de matriz; y

una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz;

20 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

2. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 1, en donde el núcleo es un comprimido prensado.

3. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 1 o 2, en donde la cubierta es un recubrimiento por compresión.

4. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde el primer material de matriz comprende poli(óxido de etileno).
5. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 4, en donde el segundo material de matriz comprende poli(óxido de etileno).
- 5 6. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde tanto el primer material de matriz como el segundo material de matriz comprenden poli(óxido de etileno).
7. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz tiene una viscosidad mayor que el poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz.
- 10 8. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 4, en donde el primer material de matriz comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 10.000.000.
9. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 8, en donde el primer material de matriz comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 1.000.000.
- 15 10. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 5, en donde el segundo material de matriz comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 10.000.000.
- 20 11. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 10, en donde el segundo material de matriz comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 a aproximadamente 8.000.000.
12. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000 y el poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000.
- 25 13. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 a aproximadamente 8.000.000 y el poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 1.000.000.
- 30 14. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 13, en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:5.
15. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 14, en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:0,6 a aproximadamente 1:1,5.
16. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 15, en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:1,2.
- 35 17. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 4, en donde la relación en peso de la primera porción de analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:100.
18. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 17, en donde la relación en peso de la primera porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.
- 40 19. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 18, en donde la relación en peso de la primera porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:4.
20. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 5, en donde la relación en peso de la segunda porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:200.
- 45 21. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 20, en donde la relación en peso de la segunda porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50.
- 50 22. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 21, en donde la relación en peso de la segunda porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz es de aproximadamente

1:12 a aproximadamente 1:25.

23. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 22, en donde el analgésico opiáceo en la primera porción es el mismo que el analgésico opiáceo en la segunda porción.

5 24. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 22, en donde el analgésico opiáceo en la primera porción es diferente del analgésico opiáceo en la segunda porción.

25. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 24, en donde la relación del analgésico opiáceo en el núcleo a la relación del analgésico opiáceo en la cubierta es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.

10 26. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 25, en donde la relación del analgésico opiáceo en el núcleo a la relación del analgésico opiáceo en la cubierta es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1.

27. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 25, en donde la relación del analgésico opiáceo en el núcleo a la relación del analgésico opiáceo en la cubierta es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1.

15 28. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 27, en donde el analgésico opiáceo se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, sus solvatos y sus mezclas.

25 29. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 28, en donde el analgésico opiáceo se selecciona del grupo que consiste en codeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, sus solvatos y sus mezclas.

30. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 29, en donde el analgésico opiáceo se selecciona del grupo que consiste en hidrocodona, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, sus solvatos y sus mezclas.

30 31. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde el analgésico opiáceo es bitartrato de hidrocodona.

32. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 31, en donde la cantidad total de bitartrato de hidrocodona en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1250 mg.

35 33. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 31, en donde la cantidad total de bitartrato de hidrocodona en la forma farmacéutica es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg.

34. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 31, en donde la cantidad total de bitartrato de hidrocodona en la forma farmacéutica es de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 120 mg.

35. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 34, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional dentro del 10% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas.

40 36. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 35, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional dentro del 5% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas.

37. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 34, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 18 horas.

45 38. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 34, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 12 horas.

39. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 34, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 20% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas.

40. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 34, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 20% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas.

50 41. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 37, en donde la cantidad de analgésico opiáceo

liberado es proporcional en el 10% al tiempo transcurrido de 8 a 18 horas.

42. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 38, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 10% al tiempo transcurrido de 8 a 12 horas.

5 43. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 39, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 10% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas.

44. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 40, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 10% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas.

45. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 37, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 5% al tiempo transcurrido de 8 a 18 horas.

10 46. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 38, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 5% al tiempo transcurrido de 8 a 12 horas.

47. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 39, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 5% al tiempo transcurrido de 12 a 24 horas.

15 48. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 40, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado es proporcional en el 5% al tiempo transcurrido de 12 a 18 horas.

49. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 48, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%.

50. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 49, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

20 51. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 50, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%.

52. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 51, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%.

25 53. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 52, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%.

54. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 53, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 20%.

55. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 54, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%.

30 56. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 55, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%.

57. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 56, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 65%.

35 58. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 57, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 80%.

59. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 58, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%.

60. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 59, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%.

40 61. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 60, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%.

62. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 61, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%.

45 63. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 62, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 90%.

64. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) durante al menos 1 minuto.

65. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) durante al menos 5 minutos.
66. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) durante al menos 15 minutos.
- 5 67. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas.
68. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de aproximadamente 5 minutos a
10 aproximadamente 24 horas.
69. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 6, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.
70. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma
15 farmacéutica se cura a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C.
71. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos aproximadamente 65°C.
72. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos aproximadamente 70°C.
- 20 73. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de al menos aproximadamente 75°C.
74. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 72°C.
75. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma
25 farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C.
76. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C.
77. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C.
- 30 78. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C.
79. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 64-69, en donde la forma farmacéutica se cura a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C.
80. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 79, en donde el núcleo
35 y la cubierta son visualmente indistinguibles.
81. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 79, en donde el núcleo y la cubierta tienen un valor de CIE L*A*B* dentro del 10% uno de otro.
82. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 1 a 81, en donde la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla
40 corresponde a no más de aproximadamente 60% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.
83. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 82, en donde la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 50% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.
84. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 82, en donde la forma farmacéutica se puede
45 aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 40% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.
85. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 82, en donde la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 30% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.

86. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 82, en donde la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.
- 5 87. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 82-86, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- 10 88. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 82-86, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 15% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- 15 89. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 82-86, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 10% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
90. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona una relación de $C_{24}/C_{máx}$ de la hidrocodona de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0 después de administración.
91. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 90, en donde relación de $C_{24}/C_{máx}$ es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,85.
- 20 92. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 90, en donde relación de $C_{24}/C_{máx}$ es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,75.
93. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 90, en donde relación de $C_{24}/C_{máx}$ es de aproximadamente 0,60 a aproximadamente 0,70.
- 25 94. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona un $T_{máx}$ (h) de la hidrocodona de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas después de administración.
95. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 94, en donde el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas.
96. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 94, en donde el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas.
- 30 97. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 94, en donde el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 horas.
98. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 94, en donde el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas.
- 35 99. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 94, en donde el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 horas después de administración de la forma farmacéutica.
100. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 90-99, en donde la administración es una primera administración a un sujeto sano.
101. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 90-99, en donde la administración es una primera administración a una población de sujetos sanos.
- 40 102. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 90-99, en donde la administración es una administración en estado estacionario a un sujeto sano.
103. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 90-99, en donde la administración es una administración en estado estacionario a una población de sujetos sanos.
- 45 104. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que contiene aproximadamente 20 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
105. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que contiene aproximadamente 120 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50 106. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona una AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 250 a 400 por cada 20 mg de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica.

107. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 104, que proporciona una AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 250 a aproximadamente 400, de aproximadamente 275 a aproximadamente 350, de aproximadamente 300 a 330 o de aproximadamente 280 a aproximadamente 320.
- 5 108. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 105, que proporciona una AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1700 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2100 o de aproximadamente 1900 a aproximadamente 2100.
109. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por cada 20 mg de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica.
- 10 110. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 104, que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 12 a aproximadamente 25, de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 o de aproximadamente 12 a aproximadamente 17.
- 15 111. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 105, que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 60 a aproximadamente 180, de aproximadamente 100 a aproximadamente 160, de aproximadamente 110 a aproximadamente 150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 140.
- 20 112. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona un $T_{m\acute{a}x}$ medio (h) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 16.
113. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona un $T_{1/2}$ medio (h) después de administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 o aproximadamente 8.
- 25 114. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, que proporciona un T_{lag} (h) después de administración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,18, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,17 o de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,15.
- 30 115. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde la relación de $C_{24}/C_{m\acute{a}x}$ media es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6.
116. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de uno cualquiera de los ítems 106-115, en donde la administración es en ayunas.
- 35 117. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde el AUC media (ng*h/ml) después de administración en estado posprandial es menos de 20% mayor, menos de 16% mayor o menos de 12% mayor que el AUC (ng*h/ml) después de administración en ayunas.
118. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde la $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) después de administración en estado posprandial es menos de 80% mayor, menos de 70% mayor o menos de 60% mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ después de administración en ayunas.
- 40 119. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde el $T_{m\acute{a}x}$ medio (h) después de administración en estado posprandial está dentro del 25%, dentro del 20% o dentro del 15% del $T_{m\acute{a}x}$ (h) después de administración en ayunas.
120. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde el $T_{1/2}$ medio (h) después de administración en estado posprandial está dentro del 8%, dentro del 5% o dentro del 2% del $T_{1/2}$ después de administración en ayunas.
- 45 121. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 30, en donde el T_{lag} medio (h) después de administración en estado posprandial es menos de 150% mayor, menos de 125% mayor o menos de 100% mayor que el $T_{1/2}$ después de administración en ayunas.
122. Un forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:
- 50 un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno); y
- una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno).

123. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

un núcleo comprimido que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno); y

- 5 un recubrimiento por compresión que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno).

124. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz; y

una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz;

- 10 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%;

la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%;

- 15 la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%;

la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y

la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%;

- 20 medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

125. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente de liberación controlada;

- 25 en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y

- 30 la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

126. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

- 35 una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente de liberación controlada;

en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%;

- 40 la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%;

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%;

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y

- 45 la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%;

medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y

5 la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

127. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

10 una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables dispersa en un excipiente de liberación controlada; en donde el 60% interior de la forma farmacéutica contiene al menos 80% de la hidrocodona o su sal;

15 en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

128. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida del ítem 127, en donde el 50% interior de la forma farmacéutica contiene al menos 80% de la hidrocodona o su sal.

129. Un método de tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una forma farmacéutica de liberación controlada sólida según cualquiera de los ítems 1-128.

20 130. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz; y

recubrir el núcleo con una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz;

25 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

131. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

30 preparar el núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno); y

recubrir un núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno).

132. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

35 preparar un núcleo comprimido que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno); y

recubrir el núcleo por recubrimiento por compresión con una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) sobre el núcleo.

133. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

40 preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz; y

recubrir el núcleo en una cubierta que comprende una segunda porción de un analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz sobre el núcleo;

en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%;

45 la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%;

la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a

aproximadamente 60%;

la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y

5 la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%;

medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

134. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

10 combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente de liberación controlada;

en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido, en cualesquiera dos tiempos de medición de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y

15 la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

20 135. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente de liberación controlada;

en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%;

25 la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%;

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%;

30 la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%; y

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%;

medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C; y

35 la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla; y

la cantidad de hidrocodona o su sal liberada a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

40 136. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:

dispersar una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un excipiente de liberación controlada; en donde el 60% interior de la forma farmacéutica contiene al menos 80% de la hidrocodona o su sal;

45 en donde la cantidad de hidrocodona o su sal liberada de la forma farmacéutica es proporcional dentro del 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:
 un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y
 una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000;
 en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5,
 y en donde el analgésico opiáceo en la primera y segunda porción es bitartrato de hidrocodona.
2. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado de la forma farmacéutica, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C, está de acuerdo con las ecuaciones (1a) y (1b):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2 \quad (1a)$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,6 \quad (1b).$$
3. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1 o 2, en donde el núcleo es un comprimido por compresión.
4. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cubierta es un recubrimiento por compresión.
5. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 a aproximadamente 8.000.000 y el poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz tiene un peso molecular medio de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 1.000.000.
6. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación en peso de la primera porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el primer material de matriz es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:100, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, más preferiblemente de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:4.
7. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la relación en peso de la segunda porción del analgésico opiáceo al poli(óxido de etileno) en el segundo material de matriz es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:200, preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50, más preferiblemente de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:25.
8. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, en donde la cantidad total de bitartrato de hidrocodona en la forma farmacéutica es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1250 mg, o de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 120 mg.
9. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado está de acuerdo con las ecuaciones (1a') y (1b'):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1 \quad (1a')$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9 \quad (1b'),$$
 y preferiblemente de acuerdo con las ecuaciones (1a'') y (1b''):

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \leq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05 \quad (1a'')$$

$$\text{cantidad liberada a las 24 horas} \geq ((24/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95 \quad (1b'').$$
10. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado está de acuerdo con las ecuaciones (2a) y (2b):

$$\text{cantidad liberada a las 18 horas} \leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2 \quad (2a)$$

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,8$ (2b),

en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (2a') y (2b'):

cantidad liberada a las 18 horas $\leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1$ (2a')

5 *cantidad liberada a las 18 horas* $\geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9$ (2b'),

o de acuerdo con las ecuaciones (2a'') y (2b''):

cantidad liberada a las 18 horas $\leq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05(2a'')$

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95(2b'')$.

10 11. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado está de acuerdo con las ecuaciones (3a) y (3b):

cantidad liberada a las 12 horas $\leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,2$ (3a)

cantidad liberada a las 12 horas $\geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,8$ (3b),

en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (3a') y (3b'):

15 *cantidad liberada a las 12 horas* $\leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,1$ (3a')

cantidad liberada a las 12 horas $\geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,9$ (3b'),

o de acuerdo con las ecuaciones (3a'') y (3b''):

cantidad liberada a las 12 horas $\leq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 1,05(3a'')$

cantidad liberada a las 12 horas $\geq ((12/8) \times \text{cantidad liberada a las 8 horas}) \times 0,95(3b'')$.

20 12. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado está de acuerdo con las ecuaciones (4a) y (4b):

cantidad liberada a las 24 horas $\leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,2$ (4a)

cantidad liberada a las 24 horas $\geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,8$ (4b),

25 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberada preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (4a') y (4b'):

cantidad liberada a las 24 horas $\leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,1$ (4a')

cantidad liberada a las 24 horas $\geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,9$ (4b'),

o de acuerdo con las ecuaciones (4a'') y (4b''):

cantidad liberada a las 24 horas $\leq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,05$ (4a'')

30 *cantidad liberada a las 24 horas* $\geq ((24/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,95$ (4b'').

13. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado está de acuerdo con las ecuaciones (5a) y (5b):

cantidad liberada a las 18 horas $\leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,2$ (5a)

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,8$ (5b),

35 y la cantidad de analgésico opiáceo liberado preferiblemente está de acuerdo con las ecuaciones (5a') y (5b'):

cantidad liberada a las 18 horas $\leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,1$ (5a')

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,9$ (5b'),

o de acuerdo con las ecuaciones (5a'') y (5b''):

cantidad liberada a las 18 horas $\leq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 1,05$ (5a'')

cantidad liberada a las 18 horas $\geq ((18/12) \times \text{cantidad liberada a las 12 horas}) \times 0,95$ (5b").

14. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 25%, y/o
5 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, y/o
10 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 70%.
15. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 20%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, y/o
15 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 40% a aproximadamente 65%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 80%.
- 20 16. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 2 horas es menos de aproximadamente 15%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 4 horas es de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, y/o
25 en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 8 horas es de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 12 horas es de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, y/o
en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 18 horas es mayor de aproximadamente 90%.
- 30 17. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que se puede obtener por curado de la forma farmacéutica a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno) durante al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, o al menos 15 minutos.
- 35 18. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que se puede obtener por curado de la forma farmacéutica a una temperatura de al menos el punto de reblandecimiento del poli(óxido de etileno), de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.
19. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 17 o 18, que se puede obtener por curado de la forma farmacéutica a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 65°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 75°C, o aproximadamente 72°C.
- 40 20. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 17 o 18, que se puede obtener por curado de la forma farmacéutica a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C, o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, o de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C, o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C.
- 45 21. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el núcleo y la cubierta son visualmente indistinguibles, o en donde el núcleo y la cubierta tienen un valor de CIE L*A*B* dentro del 10% uno de otro.
22. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la forma farmacéutica se puede aplastar sin romper, en donde el espesor de la forma farmacéutica

después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 60% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla,

preferiblemente el espesor de la forma farmacéutica después de aplastarla corresponde a no más de aproximadamente 50%, o a no más de aproximadamente 40%, o a no más de aproximadamente 30%, o a no más de aproximadamente 20% del espesor de la forma farmacéutica antes de aplastarla.

- 5
23. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 22, en donde la cantidad de analgésico opiáceo liberado a las 0,5 horas de una forma farmacéutica aplastada no se desvía más de aproximadamente 20% en puntos, o no más de aproximadamente 15% en puntos, o no más de aproximadamente 10% en puntos de una forma farmacéutica no aplastada, medido por una disolución in vitro en un aparato 1 de la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- 10
24. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que proporciona una relación de $C_{24}/C_{máx}$ de la hidrocodona de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0 después de administración, preferiblemente la relación de $C_{24}/C_{máx}$ es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,85, o de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 0,75, o de aproximadamente 0,60 a aproximadamente 0,70.
- 15
25. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que proporciona un $T_{máx}$ (h) de la hidrocodona de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas después de administración, preferiblemente el $T_{máx}$ (h) es de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 horas, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 horas, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas, o de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 horas después de administración de la forma farmacéutica.
- 20
26. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 24 o 25, en donde la administración es una primera administración a un sujeto sano o una población de sujetos sanos, o en donde la administración es administración en estado estacionario a un sujeto sano o a una población de sujetos sanos.
- 25
27. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que contiene aproximadamente 20 mg de bitartrato de hidrocodona.
28. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que contiene aproximadamente 120 mg de bitartrato de hidrocodona.
29. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que proporciona un AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 250 a 400 por cada 20 mg de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica, y/o que proporciona una $C_{máx}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por cada 20 mg de hidrocodona incluidos en la forma farmacéutica.
- 30
30. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 27, que proporciona un AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 250 a aproximadamente 400, de aproximadamente 275 a aproximadamente 350, de aproximadamente 300 a 330 o de aproximadamente 280 a aproximadamente 320, y/o que proporciona una $C_{máx}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 12 a aproximadamente 25, de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 o de aproximadamente 12 a aproximadamente 17.
- 35
31. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 28, que proporciona un AUC media (ng*h/ml) después de administración de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1700 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2100 o de aproximadamente 1900 a aproximadamente 2100, y/o que proporciona una $C_{máx}$ media (ng/ml) después de administración de aproximadamente 60 a aproximadamente 180, de aproximadamente 100 a aproximadamente 160, de aproximadamente 110 a aproximadamente 150 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 140.
- 40
- 45
32. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, que proporciona un $T_{máx}$ medio (h) después de administración de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 12 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 16, y/o que proporciona un $T_{1/2}$ medio (h) después de administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 o aproximadamente 8, y/o que proporciona un T_{lag} (h) después de administración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,18, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,17 o de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,15, y/o en donde la relación de $C_{24}/C_{máx}$ media es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 0,3 a
- 50
- 55

aproximadamente 0,7 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6.

33. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en donde la administración es en ayunas.
- 5 34. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, en donde el AUC media (ng*h/ml) después de administración en estado posprandial es menos de 20% mayor, menos de 16% mayor o menos de 12% mayor que el AUC (ng*h/ml) después de administración en ayunas, y/o en donde la $C_{m\acute{a}x}$ media (ng/ml) después de administración en estado posprandial es menos de 80% mayor, menos de 70% mayor o menos de 60% mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ después de administración en ayunas.
- 10 35. La forma farmacéutica de liberación controlada sólida de la reivindicación 1, en donde el $T_{m\acute{a}x}$ medio (h) después de administración en estado postprandial está dentro del 25%, dentro del 20% o dentro del 15% del $T_{m\acute{a}x}$ (h) después de administración en ayunas, y/o en donde el $T_{1/2}$ medio (h) después de administración en estado posprandial está dentro del 8%, dentro del 5% o dentro del 2% del $T_{1/2}$ después de administración en ayunas, y/o en donde el T_{lag} medio (h) después de administración en estado posprandial es menos de 150% mayor, menor de 125% mayor o menor de 100% mayor que el $T_{1/2}$ después de administración en ayunas.
- 15 36. Una forma farmacéutica de liberación controlada sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, para usar en un método de tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesite.
37. Un método de preparación de una forma farmacéutica de liberación controlada sólida que comprende:
preparar un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opiáceo disperso en un primer material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de
20 aproximadamente 300.000 a aproximadamente 3.000.000; y
recubrir el núcleo con una cubierta que comprende una segunda porción del analgésico opiáceo disperso en un segundo material de matriz que comprende poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 10.000.000;
25 en donde la relación en peso del núcleo a la cubierta es de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:1,5, y en donde el analgésico opiáceo en la primera y segunda porción es bitartrato de hidrocodona.

Figura 1

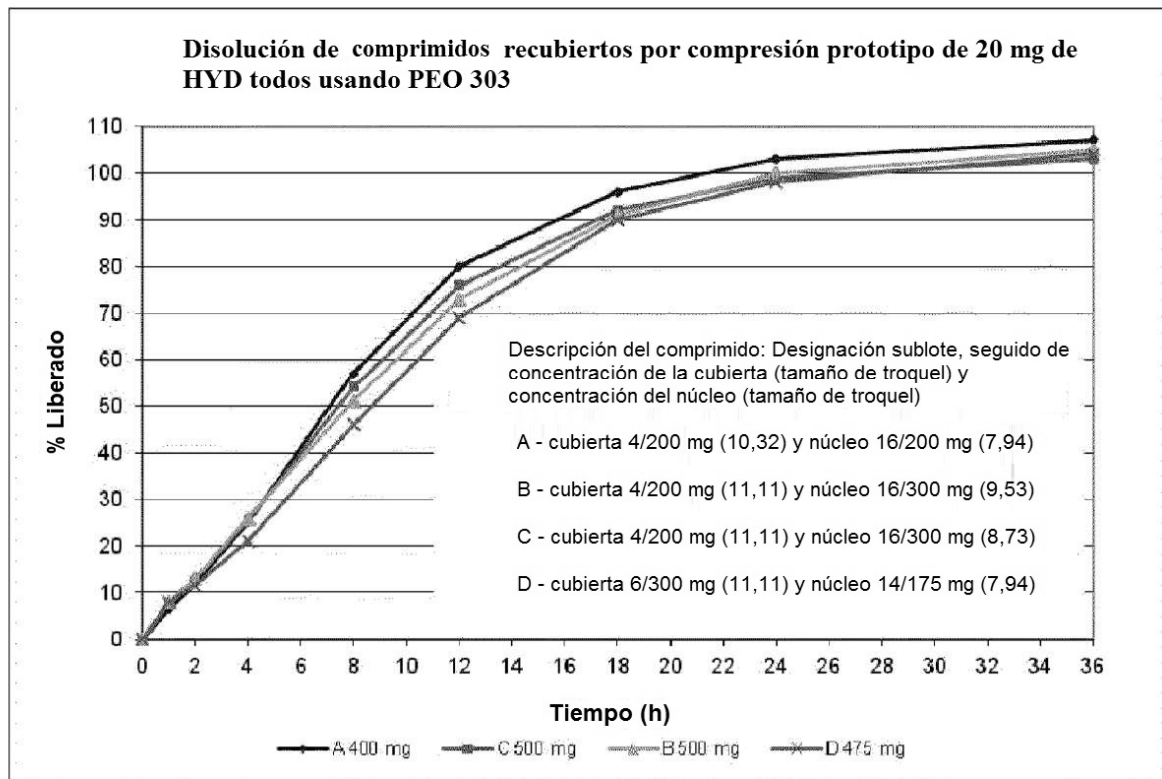


Figura 2

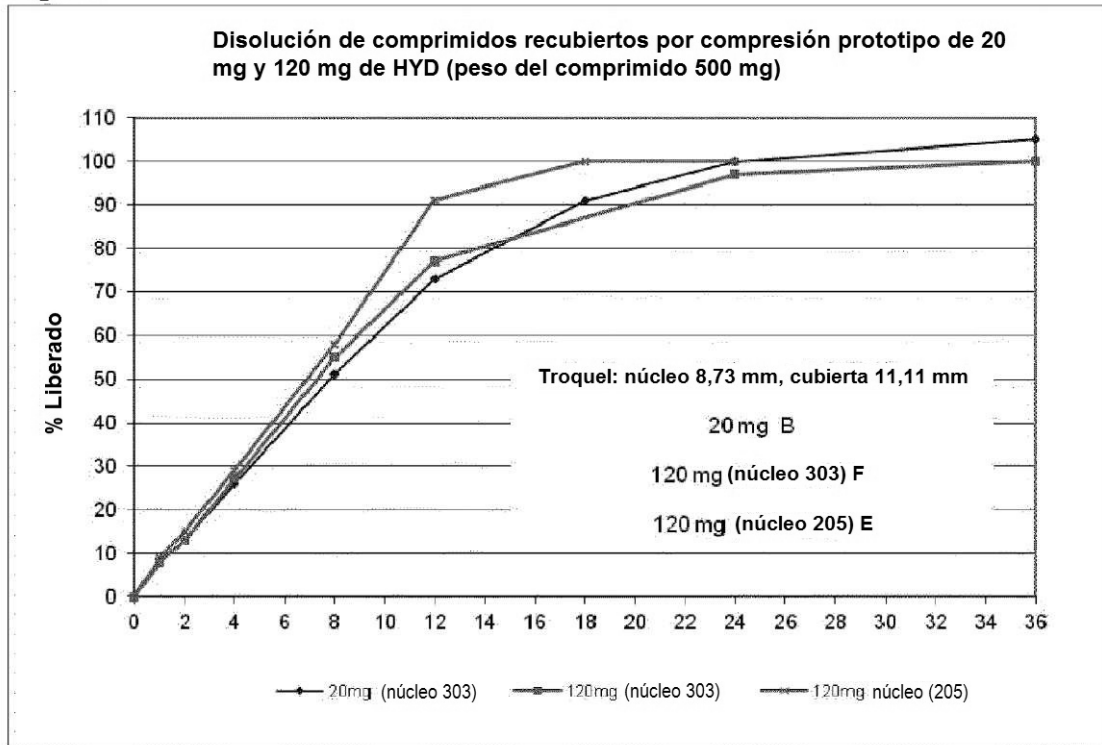


Figura 3

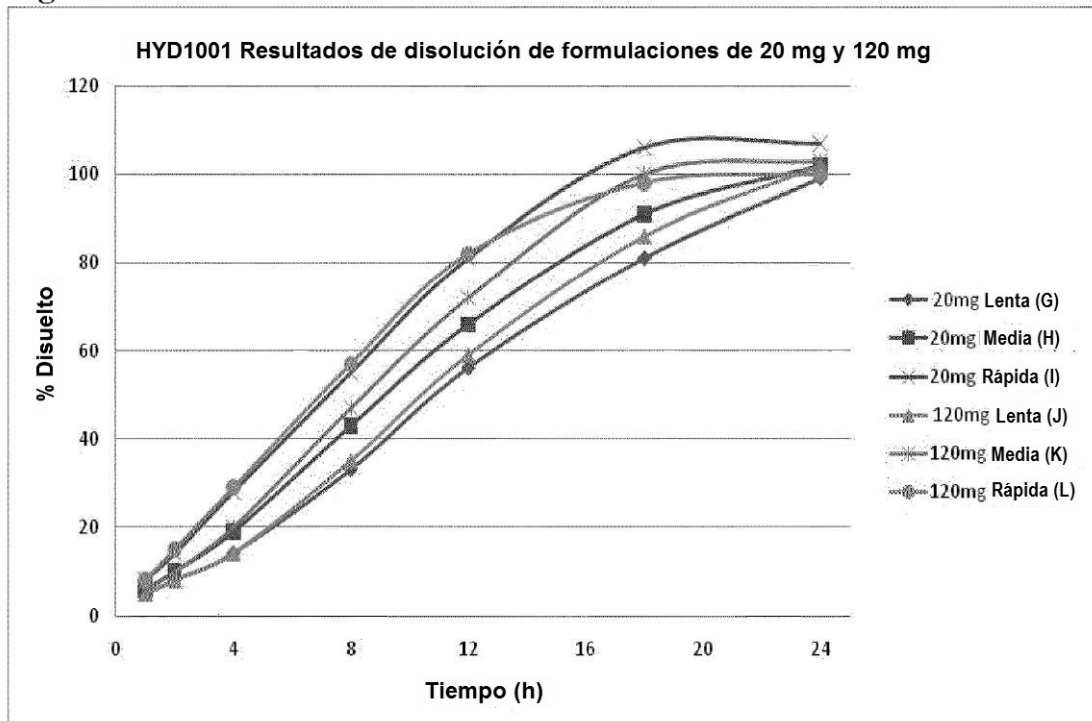


Figura 4

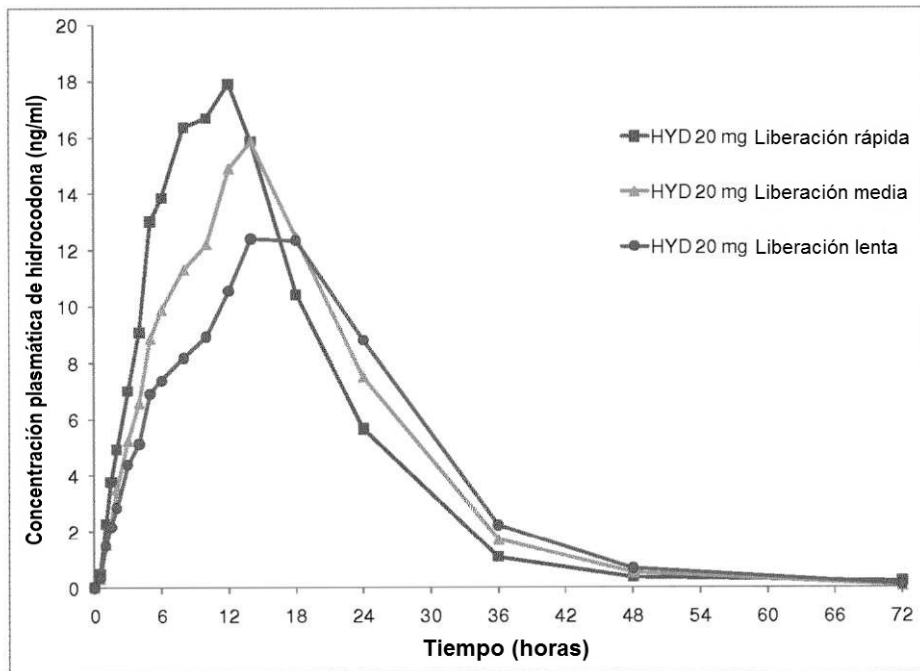


Figura 5

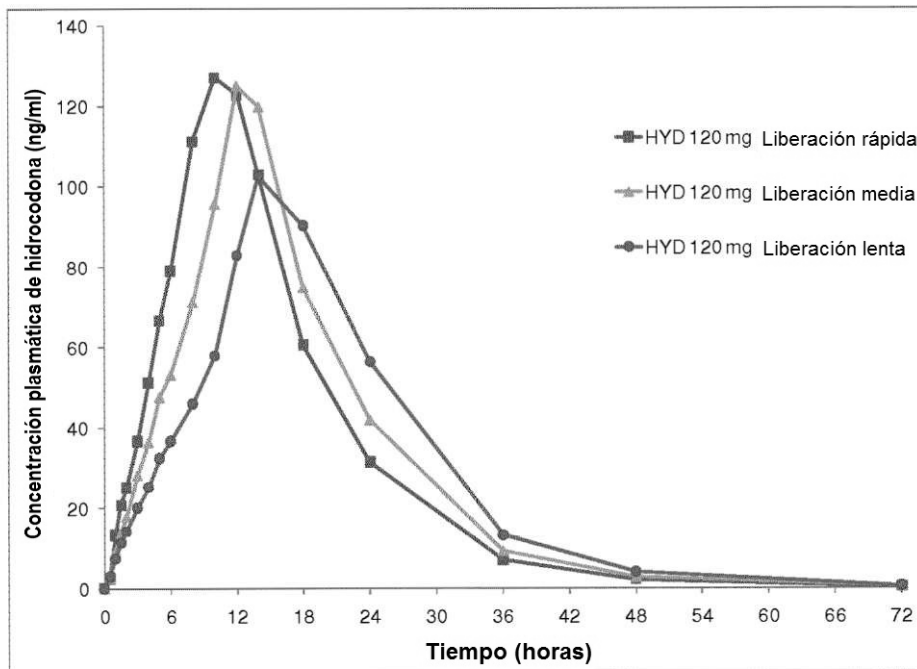


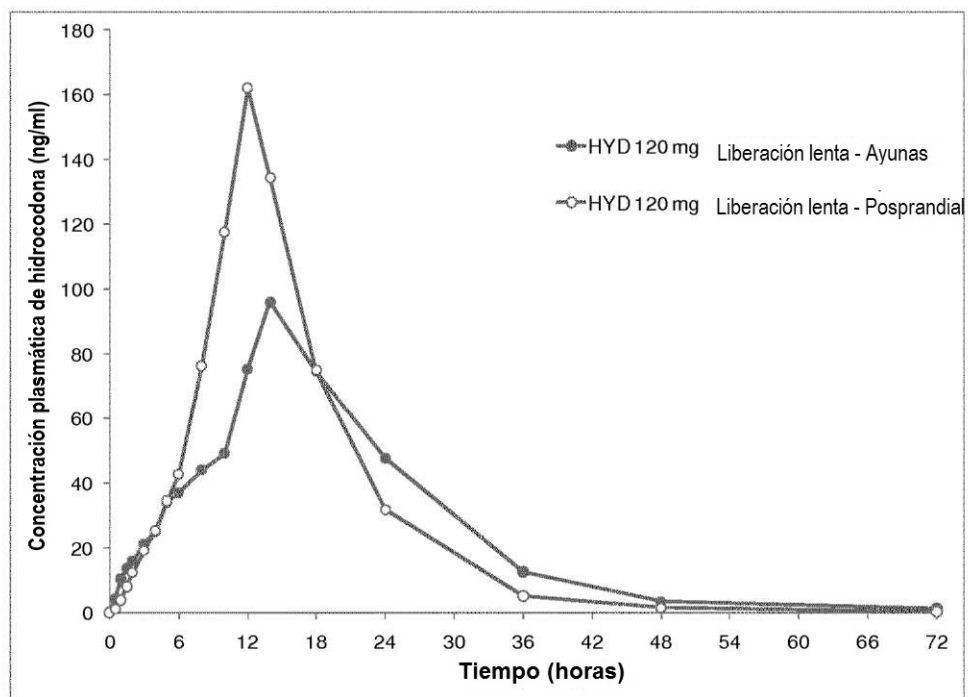
Figura 6

Figura 7

