



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	202006901462524
Data Deposito	01/11/2006
Data Pubblicazione	01/05/2008

Priorità	731995
Nazione Priorità	
Data Deposito Priorità	
Priorità	802017
Nazione Priorità	
Data Deposito Priorità	
Priorità	837049
Nazione Priorità	
Data Deposito Priorità	
Priorità	837049
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	
Priorità	731995
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	
Priorità	802017
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTI PER RIDURRE IL RILASCIO PRECIPITOSO INDOTTO DA ALCOOL PER FORME DI DOSAGGIO ORALI A RILASCIO PROLUNGATO DI OPIOIDI.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:  
"Procedimenti per ridurre il rilascio precipitoso  
indotto da alcool per forme di dosaggio orali a  
rilascio prolungato di oppioidi"

Di: ALZA CORPORATION, di nazionalità statunitense,  
1900 Charleston Road, Building M10-3 Mountain View,  
CA 94039-7210/ STATI UNITI D'AMERICA

Inventori designati: SATHYAN, Gayatri; DAVAR,  
Nipun; PORS, Linda H.; CASADEVALL, Gemma; HASTEDT,  
Jayne.

Depositata il: 31 Ottobre 2006

\*\* \*\*

#### DESCRIZIONE

##### CAMPO DELL'INVENZIONE

**[0001]** L'invenzione riguarda procedimenti di somministrazione a rilascio prolungato di oppioidi, ivi inclusi ma senza limitarsi ad essi, idromorfone e ossicodone, che presentano proprietà migliorate relativamente alla cosomministrazione con soluzione alcolica acquosa.

##### STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

**[0002]** Il rilascio precipitoso indotto da etanolo di forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi può rappresentare un grave problema per pazienti che assumono tali forme di

dosaggio orale.

**[0003]** Forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi sono progettate per erogare oppioidi ad un paziente per un periodo di tempo prolungato. Spesso si prescrive una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi in sostituzione di forme di dosaggio orale multiple a rilascio immediato di oppioidi. Per esempio, vi è una grande richiesta di forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi da assumere una volta al giorno (qd) e due volte al giorno (bid) che forniscano ad un paziente l'alleviamento del dolore per un giorno intero.

**[0004]** Di conseguenza, la quantità di oppioidi contenuta in tali forme di dosaggio, in particolare nelle forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi da assumere una volta al giorno, è significativamente maggiore di quella tradizionalmente inclusa in forme di dosaggio orale a rilascio immediato di oppioidi. Qualsiasi cosa provochi il rilascio precipitoso da tali forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi può causare un'overdose di farmaci oppioidi, portando a depressione respiratoria ed eventualmente persino al decesso.

**[0005]** Gli inventori hanno riconosciuto che una modalità per provocare il rilascio precipitoso (cioè il rilascio immediato) è rappresentata da velocità di erogazione potenziata date dalla cosomministrazione delle forme di forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi con soluzione alcolica acquosa, in particolare etanolo acquoso. Vari alcoli possono aumentare il rilascio dell'oppioide dalle forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi a velocità indesiderabilmente elevate, avvicinandosi persino al rilascio immediato/rilascio precipitoso.

**[0006]** Di conseguenza, sarebbe desiderabile sviluppare forme di forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi, e procedimenti correlati, che non presentino i problemi dell'arte antecedente relativamente al rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare il rilascio precipitoso indotta da etanolo. Sarebbe ancor più desiderabile se queste forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi e procedimenti correlati fossero forme di dosaggio orale a rilascio prolungato di oppioidi da assumere una volta al giorno o due volte al giorno e procedimenti correlati.

## SOMMARIO DELL'INVENZIONE

**[0007]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che renda disponibile un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al

giorno viene somministrata ad un paziente senza la cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 1,8:1.

**[0008]** In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che renda disponibile un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola

di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 5:1

**[0009]** In ancora un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che renda disponibile un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno; in cui la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno rilascia una quantità inferiore a o uguale all'80 per cento in peso della dose di idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno come misurato (a) utilizzando un

procedimento di test in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di tempo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro; e in cui i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume.

**[00010]** In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; somministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio viene somministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola media ottenuta quando la forma di

dosaggio viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 1,8:1.

**[00011]** In ancora un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio viene somministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di idromorfone in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 5:1.

**[00012]** In ancora un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone comprendente una dose di idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone con soluzione alcolica acquosa; rilasciare la dose di idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone; in cui la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone rilascia una quantità inferiore a circa l'80 per cento in peso della dose di idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone come misurato (a) utilizzando un procedimento di test in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di tempo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro; e in cui i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume.

**[0013]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide

da assumere una volta al giorno comprendente un oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 1,8:1.

**[0014]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una

forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno comprendente un oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di di oppioide da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 5:1.

**[0015]** In ancora un altro aspetto, l'invenzione

riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno comprendente oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno; in cui la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno rilascia una quantità inferiore a o uguale a circa l'80 per cento in peso della dose di oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno come misurato (a) utilizzando un procedimento di test in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di tempo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro; e in cui i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume.

**[0016]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un

procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide comprendente oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 1,8:1.

**[0017]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio

a rilascio prolungato di oppioide con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e una concentrazione plasmatica massima di oppioide in dose singola di un singolo paziente ottenuta quando la forma di dosaggio viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale a o inferiore a circa 5:1.

**[0018]** In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide comprendente una dose di oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide con soluzione alcolica acquosa; rilasciare la dose di oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio

prolungato di oppioide; in cui la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide rilascia meno di circa l'80 per cento in peso della dose di oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide come misurato (a) utilizzando un procedimento di test in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di tempo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro; e in cui i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume.

**[0019]** In ancora un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che renda disponibile un dosaggio di una volta al giorno; somministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica

acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone da assumere una volta al giorno viene somministrata ad un paziente senza la cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0.

**[0020]** In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone comprendente idromorfone ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone con soluzione alcolica acquosa; rilasciare idromorfone dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o

superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone viene somministrata ad un paziente senza la cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0.

**[0021]** In un aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno comprendente oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che renda disponibile un dosaggio di una volta al giorno; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni

uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno viene somministrata ad un paziente senza la cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0.

**[0022]** In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un procedimento comprendente: rendere disponibile una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide comprendente oppioide ed una struttura di dosaggio a rilascio prolungato; cosomministrare ad un paziente la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide con soluzione alcolica acquosa; rilasciare oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume; e in cui un rapporto tra il tempo

mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con soluzione alcolica acquosa e il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza la cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0.

#### BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

**[0023]** La Figura 1 mostra una forma di dosaggio con pompa osmotica elementare secondo l'invenzione.

**[0024]** La Figura 2 mostra determinate forme di realizzazione dell'invenzione di forme di dosaggio a rilascio prolungato.

**[0025]** La Figura 3 mostra un'altra forma di dosaggio esemplificativa.

**[0026]** La Figura 4 mostra un'altra forma di dosaggio esemplificativa.

**[0027]** Le Figure da 5A a 5C mostrano un'altra forma di dosaggio esemplificativa.

**[0028]** La Figura 6 mostra profili di rilascio cumulativo in vitro di compresse da 16 mg di

idromorfone HCl secondo l'invenzione in soluzioni di etanolo.

**[0029]** La Figura 7 mostra un confronto di profili di dissoluzione di idromorfone HCl 16 mg secondo l'invenzione e Palladone XL 32 mg in presenza di soluzione alcolica acquosa.

**[0030]** La Figura 8 mostra un profilo di concentrazione plasmatica media di idromorfone (e SD).

**[0031]** La Figura 9 mostra un profilo di concentrazione plasmatica media di idromorfone (e SD).

**[0032]** La Figura 10 mostra singoli rapporti di Cmax: Gruppo 1 studio su alcool vs studio su dosaggio in replicato.

**[0033]** La Figura 11 mostra singoli rapporti di Cmax: Gruppo 2 studio su alcool vs studio su dosaggio in replicato.

**[0034]** La Figura 12 mostra rilascio di ossicodone HCl da formulazioni con e senza alcool sterilico.

**[0035]** La Figura 13 mostra rilascio di idromorfone HCl da formulazioni con e senza alcool sterilico.

**[0036]** La Figura 14 mostra l'effetto di

Eudragit ® RS PO sul rilascio di farmaco ossicodone HCl.

**[0037]** La Figura 15 mostra l'effetto di Eudragit ® RS PO sul rilascio di farmaco idrossimorfone HCl.

**[0038]** La Figura 16 mostra effetti relativi di alcool stearilico, cera carnauba, e olio di ricino di poliossile 60 idrogenato sulla funzionalità di rilascio di ossicodone HCl.

**[0039]** La Figura 17 mostra profili di dissoluzione in vitro di compresse di OxyContin®.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA

I. Forme di dosaggio orali a dosaggio prolungato di oppioidi elencate

**[0040]** Dopo aver riconosciuto i problemi dell'arte antecedente notati sopra, gli inventori hanno inaspettatamente scoperto le forme di realizzazione dell'invenzione che possono rendere disponibili le soluzioni al rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare al rilascio precipitoso di etanolo.

**[0041]** È degna di nota la scoperta del fallimento dell'arte antecedente di apprezzare l'utilità dei procedimenti e delle forme di dosaggio a rilascio prolungato associate nella

risoluzione dei problemi del rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare indotto da etanolo. Forme di dosaggio simili a quelle qui divulgate sono state utilizzate per le loro proprietà deterrenti all'abuso, ma, nell'arte antecedente, non esiste alcun insegnamento o suggerimento relativo al fatto che queste strutture possono essere utilizzate nella risoluzione dei problemi associati al rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare indotto da etanolo. Per esempio, la Domanda di brevetto statunitense pubblicata 2005163856 di Maloney et al. divulga una resina a scambio cationico di dimensioni particellari fini la cui inclusione in una forma di dosaggio di ossicodone migliora le prestazioni della forma di dosaggio relativamente a estrazioni in vitro che potrebbero essere eseguite da un potenziale abusatore. Tuttavia, Maloney et al. non rendono disponibile alcun insegnamento o suggerimento relativamente al fatto che questa proprietà potrebbe essere utile nella risoluzione del problema del rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa, in particolare indotto da etanolo acquoso, problema affrontato dagli inventori. Quell'insegnamento o suggerimento è

stato reso disponibile dagli inventori.

**[0042]** Ulteriori prove del fatto che la presente invenzione non è stata apprezzata nell'arte antecedente alla presente invenzione è il fatto che altri nell'arte hanno sviluppato forme di dosaggio di oppioidi a rilascio prolungato che sono, in effetti, soggette a rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare indotto da etanolo. Per esempio, è stato riportato che idrossimorfone a rilascio esteso di Palladone® (Purdue Pharma LP), Kadian ® (Alpharma US Pharms) e Avinza ® (Ligand Pharmaceuticals) presentano tutti problemi di rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare indotto da etanolo. Il fatto che questi prodotti siano stati commercializzati, nonostante i pericoli connessi di rilascio precipitoso indotto da alcool, in particolare indotto da etanolo, è la prova del fatto che il problema e le soluzioni fornite nel presente documento non sono stati apprezzati nell'arte antecedente alla presente invenzione.

**[0043]** Dopo aver riconosciuto il problema e la sua soluzione, gli inventori hanno considerato una serie di forme di realizzazione della presente invenzione. In determinate forme di realizzazione,

può essere possibile rendere disponibili rivestimenti di forme di dosaggio che funzionano per ridurre o impedire il rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa. In ulteriori forme di realizzazione, possono essere selezionati determinati componenti idrofobi e/o idrofili che funzionano per ridurre o impedire il rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa. In forme di realizzazione di rivestimento protettivo di forme di dosaggio, i rivestimenti selezionati possono servire per modificare il tempo di rilascio, quali rivestimenti gastroresistenti, oppure possono essere resistenti al rigonfiamento o alla dissoluzione in alcool, quali rivestimenti a membrana semipermeabili o determinati rivestimenti non gastroresistenti.

**[0044]** In forme di realizzazione in cui componenti idrofobi sono selezionati per ridurre o impedire il rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa, possono essere vantaggiosamente selezionati materiali che sono relativamente insolubili in acqua e che si gonfiano minimamente in soluzione alcolica acquosa. Per esempio, possono essere selezionati polimeri idrofobi che si gonfiano minimamente e sono

relativamente insolubili in acqua e presentano rigonfiamento e/o solubilità in soluzione alcolica acquosa uguali o inferiori. In forme di realizzazione che comprendono componenti idrofobi non polimerici (ivi inclusi, ma senza limitarsi ad essi, cere o alcoli di acido grasso come alcool stearilico), si preferiscono quelli con minore solubilità/rigonfiamento in soluzione alcolica acquosa invece che in acqua. In forme di realizzazione in cui sono selezionati componenti idrofili per ridurre o impedire il rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa, possono essere vantaggiosamente selezionati materiali che sono meno solubili e hanno una minor tendenza a gonfiarsi in soluzione alcolica acquosa, rispetto all'acqua. Per esempio, possono essere selezionati polimeri idrofili che presentano uguali o minori rigonfiamento e/o solubilità in soluzione alcolica acquosa invece che in acqua. In forme di realizzazione che comprendono componenti idrofili non polimerici, si preferiscono quelli con minore solubilità/rigonfiamento in soluzione alcolica acquosa invece che in acqua.

**[0045]** Un tecnica per realizzare rivestimenti auspicabili, e componenti idrofili e idrofobi,

utili nella pratica di questa invenzione, è quella della colata di film dei materiali in questione, e testare questi materiali per il rigonfiamento in presenza di soluzione alcolica acquosa. Possono essere utilizzate tecniche di screening di massa con questo saggio di film per rendere disponibile un'ampia gamma di materiali adatti. Tecniche simili possono essere utilizzate per valutare la solubilità dei materiali che si desidera utilizzare nella pratica di questa invenzione. Esempi di lavorazione di materiali che si è trovato fossero utili nella pratica dell'invenzione si trovano altrove nel presente documento.

**[0046]** Come mostrato nelle forme di realizzazione dell'invenzione divulgate negli Esempi di seguito, in particolare nell'Esempio 5, è possibile controllare la quantità di oppioide rilasciato da forme di dosaggio orali a rilascio prolungato di oppioidi quando cosomministrata con soluzione alcolica acquosa. Nelle forme di realizzazione descritte sotto, la soluzione alcolica acquosa (ad esempio etanolo acquoso) non dà come risultato rilascio incontrollato, immediato di oppioide da forme di realizzazione delle forme di dosaggio messe in pratica nei procedimenti

dell'invenzione. Per esempio, nell'Esempio 5, si osservano aumenti di alcool etilico concentrazione dipendenti nelle velocità di rilascio di idromorfone che portano ad un leggero aumento di Cmax e ad una diminuzione di Tmax media quando sono stati somministrati trattamenti in stato di digiuno (il valore di Tmax minimo era di 4 ore con alcool rispetto a 6 h con 0% di etanolo e l'aumento massimo di Cmax osservato con un individuo era pari a 2,5 volte in trattamento con etanolo al 40% rispetto a 0% etanolo). Tuttavia, non si è verificato un grave rilascio precipitoso che avrebbe potuto avere esiti fatali.

**[0047]** Nell'Esempio 5, concentrazioni plasmatiche di oppioide (idromorfone in questo caso) erano prossime al limite di quantificazione in corrispondenza del primo punto temporale post dose a 2 ore; in seguito le concentrazioni plasmatiche sono aumentate lentamente in tutti i 4 trattamenti sia in gruppi alimentati sia a digiuno. Il  $T_{max}$  medio era compreso tra 12 e 16 ore e l'intervallo di Tmax era simile tra trattamenti in entrambi i gruppi. Questi dati suggeriscono che la proprietà di rilascio controllato delle forme di dosaggio elencate sono viene mantenuta in presenza

di etanolo e non vi è alcun "rilascio precipitoso". Il mantenimento delle caratteristiche di rilascio controllato era compatibile con il risultato in vitro delle forme di realizzazione dell'invenzione che sono divulgate negli Esempi 1 & 2 che non hanno neanche essi mostrato un rilascio precipitoso neppure con una continua esposizione a etanolo per 24 ore.

**[0048]** Questi dati con forme di dosaggio di idromorfone secondo l'invenzione contrastano con i risultati riportati per una formulazione convenzionale di idromorfone nota come Palladone® (disponibile da Purdue Pharma). Per quel prodotto, si è osservata una significativa quantità di "rilascio precipitoso" sia in vitro sia in vivo. In vitro, come osservato nell'Esempio 2, circa il 90% del farmaco viene rilasciato entro 1 ora in etanolo. In vivo, è stato riportato che l'aumento massimo in volte di C<sub>max</sub> per il 4%, il 20% e il 40% di etanolo rispetto allo 0% di alcool, era pari rispettivamente a circa 2,0, 5,7 e 15,7, per un unico soggetto, e per un aumento medio tra soggetti, è stato riportato che l'aumento massimo in volte di C<sub>max</sub> per il 4%, il 20% e il 40% di etanolo rispetto allo 0% di alcool, era pari

rispettivamente a circa 1,1, 2,1 e 5,8.

**[0049]** Materiali utili nella pratica di questa invenzione sono esposti attraverso la presente divulgazione ed in particolare negli Esempi da 1 a 3 e da 7 a 11. È divulgata una varietà di materiali utili per la messa in pratica della presente invenzione. Un punto interessante è che OxyContin®, un prodotto di ossicodone a rilascio esteso, disponibile presso Purdue Pharma LP che viene testato in seguito nell'Esempio 12, mostra segni minimi di rilascio precipitoso in presenza di soluzione alcolica acquosa. Come parte della presente invenzione, si è scoperto che l'eccipiente alcool stearilico può essere responsabili della resistenza di OxyContin® al rilascio precipitoso indotto da alcool. Questa scoperta è la prova della natura inaspettata della presente invenzione. OxyContin® è disponibile da molti anni ma la natura della sua resistenza al rilascio precipitoso indotto da alcool e la scoperta di un potenziale meccanismo per quella resistenza erano sconosciuti fino alla scoperta, come qui esposto. Altre strategie di formulazione, oltre all'inclusione di alcool stearilico, utili nello sviluppo di forme di dosaggio a rilascio prolungato e procedimenti

correlati che rendono disponibile resistenza al rilascio precipitoso indotto da soluzione alcolica acquosa si possono trovare altrove nel presente documento. Determinate forme di realizzazione di questo tipo sono esemplificate negli Esempi da 7 a 11.

L'invenzione sarà ora descritta più in dettaglio di seguito.

## II. Definizioni

**[0050]** Tutte le percentuali sono percentuali in peso tranne ove altrimenti indicato.

**[0051]** Tutte le pubblicazioni citate nel presente documento sono incorporate per riferimento nella loro interezza e per tutti gli scopi come se fossero qui completamente riprodotte.

**[0052]** La presente invenzione viene meglio compresa con riferimento alle seguenti definizioni, disegni e divulgazione esemplificativa, resi disponibili nel presente documento.

**[0053]** "Somministrare" o "somministrazione" indicano fornire un farmaco ad un paziente in maniera farmacologicamente utile.

**[0054]** "Alcool" indica un composto organico, avente da 1 a circa 5 atomi di carbonio, in cui un gruppo idrossile (-OH) è legato ad un atomo di

carbonio, che a sua volta è legato ad altri atomi di idrogeno e/o carbonio. In una forma di realizzazione preferita, l'alcool comprende etanolo.

**[0055]** "Emivita terminale apparente" ( $t_{1/2}$ ) è calcolata come  $0,693/k$ , dove "k" indica la costante di velocità di eliminazione apparente, stimata mediante regressione lineare della concentrazione plasmatica in coordinate logaritmiche durante la fase di eliminazione logaritmica-lineare terminale.

**[00056]** "Soluzione alcolica acquosa" indica una combinazione comprendente acqua e alcool. Quantità variabili di alcool possono essere presenti in soluzione alcolica acquosa. Preferibilmente la soluzione alcolica acquosa comprende da circa l'1 percento volume/volume (% v/v, cioè volume di alcool/volume totale di soluzione alcolica acquosa, espresso come percentuale) a circa il 100% v/v di alcool in soluzione alcolica acquosa, più preferibilmente la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% v/v, ancor più preferibilmente la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 25% v/v, e ancor più

preferibilmente la soluzione alcolica acquosa comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 40% v/v.

**[00057]** "Area sotto la curva" o "AUC" è l'area misurata sotto una curva di concentrazione plasmatica di farmaco. Spesso, la AUC è specificata in termini dell'intervallo di tempo attraverso il quale la curva di concentrazione plasmatica di farmaco viene integrata, per esempio AUC<sub>inizio-fine</sub>. Perciò, AUC<sub>0-48</sub> si riferisce alla AUC ottenuta dall'integrazione della curva di concentrazione plasmatica in un periodo da 0 a 48 ore, in cui zero è per convenzione il tempo di somministrazione ad un paziente del farmaco o della forma di dosaggio comprendente il farmaco. AUC<sub>t</sub> si riferisce all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica dall'ora 0 all'ultima concentrazione rilevabile al tempo t, calcolata mediante la concentrazione al tempo t (C<sub>t</sub>) diviso per k. (Se il valore t<sub>1/2</sub> non fosse stimabile per un soggetto, il valore t<sub>1/2</sub> medio di quel trattamento verrebbe utilizzato per calcolare AUC<sub>inf</sub>). "Area media di dose singola sotto una curva AUC<sub>inf</sub> concentrazione plasmatica-tempo" indica la AUC<sub>inf</sub> media ottenuta per diversi pazienti o molteplici somministrazioni

allo stesso paziente in differenti occasioni con sufficiente washout tra i dosaggi per consentire ai livelli di farmaco di calare fino a livelli pre-dose dopo un'unica somministrazione di una forma di dosaggio a ciascun paziente.

**[00058]** "C" indica la concentrazione di farmaco nel plasma o nel siero ematico, di un soggetto, generalmente espressa come massa per volume unitario, tipicamente nanogrammi per millilitro. Per comodità, questa concentrazione può essere denominata qui "concentrazione plasmatica di farmaco", "concentrazione di farmaco plasmatico" o "concentrazione plasmatica". La concentrazione di farmaco plasmatico in qualsiasi momento dopo la somministrazione di farmaco è denominata  $C_{time}$ , come in  $C_{9h}$  o  $C_{24h}$ , ecc. Una concentrazione plasmatica massima ottenuta dopo la somministrazione di una forma di dosaggio ottenuta direttamente dai dati sperimentali senza interpolazione viene denominata  $C_{max}$ . La concentrazione plasmatica mediana o media ottenuta in un periodo di interesse viene denominata  $C_{avg}$  o  $C_{mean}$ . "Concentrazione plasmatica massima di dose singola, mediana" indica la  $C_{max}$  media ottenuta su diversi pazienti o molteplici somministrazioni allo

stesso paziente con un washout sufficiente tra dosaggi per consentire a livelli di farmaco di calare ai livelli pre-dose, dopo un'unica somministrazione di una forma di dosaggio a ciascun paziente. "Concentrazione plasmatica massima di dose singola di singolo paziente" indica la  $C_{max}$  media ottenuta per un singolo paziente dopo una singola somministrazione con un washout sufficiente tra dosaggi per consentire a livelli di farmaco di calare ai livelli pre-dose, dopo un'unica somministrazione di una forma di dosaggio a ciascun paziente.

**[00059]** In una forma di realizzazione, il procedimento dell'invenzione comprende il rilascio di oppioide (quale, ma senza limitarsi ad essi, idromorfone o ossicodone) dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide, preferibilmente una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno o due volte al giorno, in cui un rapporto tra una concentrazione di oppioide plasmatica massima di dose singola media ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata al paziente con la soluzione alcolica acquosa e una concentrazione di oppioide

plasmatica massima di dose singola media quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale o inferiore a circa 1,8:1, più preferibilmente uguale o inferiore a circa 1,6:1, e ancor più preferibilmente uguale o inferiore a circa 1,4:1.

**[00060]** In una forma di realizzazione, il procedimento dell'invenzione comprende il rilascio di oppioide (quale, ma senza limitarsi ad essi, idromorfone o ossicodone) dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide, in cui un rapporto tra una concentrazione plasmatica di oppioide massima di dose singola di un unico paziente ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide, preferibilmente una forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide da assumere una volta al giorno o due volte al giorno, viene cosomministrata al paziente con la soluzione alcolica acquosa e una concentrazione di oppioide plasmatica massima di dose singola di un unico paziente ottenuta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della

soluzione alcolica acquosa è uguale o inferiore a circa 5:1, preferibilmente uguale o inferiore a circa 4:1, più preferibilmente uguale o inferiore a circa 3:1.

**[00061]** "Cosomministrare", "cosomministrazione" si riferiscono tutti al dosaggio di due o più sostanze ad un paziente entro un periodo limitato, preferibilmente entro 180 minuti, più preferibilmente entro 60 minuti, ancor più preferibilmente entro 45 minuti, ancor più preferibilmente entro 30 minuti e più preferibilmente entro 15 minuti.

**[00062]** "Forma di dosaggio" indica un oppioide in un mezzo, vettore, vettore o dispositivo adatto per la somministrazione ad un paziente. "Forma di dosaggio orale" indica una forma di dosaggio adatta alla somministrazione orale. In una forma di realizzazione, le forme di dosaggio dell'invenzione possono comprendere una struttura di dosaggio a rilascio prolungato per il rilascio prolungato dell'oppioide, e facoltativamente un componente di rilascio immediato per il rilascio immediato dell'oppioide. In una forma di realizzazione, forme di dosaggio secondo l'invenzione possono includere, o escludere, antagonisti di oppioide quali

naltrexone, naloxone, o altri antagonisti di oppioide convenzionali.

**[00063]** "Dose" indica un'unità di farmaco. Convenzionalmente, una dose viene resa disponibile come forma di dosaggio. Le dosi possono essere somministrate a pazienti secondo una varietà di posologie. Posologie comuni includono una volta al giorno (qd), due volte al giorno (bid), e tre volte al giorno (tid). Dosi di oppioide utili nella pratica della presente invenzione vanno da circa 0,001 mg a circa 5000 mg, preferibilmente da circa 0,01 a circa 1000 mg, più preferibilmente da circa 0,1 a circa 750 mg, ancor più preferibilmente da circa 0,5 a circa 500 mg, ancor più preferibilmente da circa 0,5 mg a circa 250 mg, ancor più preferibilmente da circa 1 a circa 100 mg, e nel caso maggiormente preferito da circa 1 a circa 50 mg.

**[00064]** "Forma di dosaggio a rilascio immediato" indica una forma di dosaggio che rilascia una quantità superiore al o uguale a circa il 75% del farmaco in un tempo inferiore o uguale a 45 minuti dopo la somministrazione della forma di dosaggio ad un paziente.

**[00065]** "Una volta al giorno (cioè qd) o "due

volte al giorno" (cioè bid) riguardano la frequenza di dosaggio secondo i procedimenti dell'invenzione. Per esempio, un dosaggio di una volta al giorno indica un dosaggio generalmente un volta ogni 24 ore, ad esempio qd.

**[00066]** "Oppioide" indica un agente che si lega a recettori di oppioide trovati principalmente nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastrointestinale ed è selezionato tra alcaloidi dell'oppio e oppioidi semi-sintetici o totalmente sintetici. Esempi di alcaloidi dell'oppio comprendono morfina, codeina, e tebaina. Esempi di oppioidi semi-sintetici comprendono diamorfina (eroina), ossicodone, idrocodone, diidrocodone, idromorfone, ossimorfone, e nicomprfina. Esempi di oppioidi totalmente sintetici comprendono metadone, levometadil acetato cloridrato (LAAM), petidina (meperidina), chetobemidone, propossifene, destropopossifene, destromoramide, bezitramide, piritramide, pentazocina, e fenazocina. Altri oppioidi sono noti ad un tecnico del ramo. Oppioidi preferiti nella pratica di questa invenzione comprendono oppioidi che sono biodisponibili per via orale. Oppioidi maggiormente preferiti comprendono morfina, idromorfone, idrocodone,

ossimorfone e ossicodone. Oppioidi comprendono sali farmaceuticamente accettabili, e forme di base libera o acido libero degli oppioidi secondo l'invenzione. In forme di realizzazione, forme di dosaggio orali a rilascio prolungato di oppioidi secondo la presente invenzione comprendono da circa 0,01 mg a circa 1000 mg di oppioide, preferibilmente da circa 0,1 mg a circa 500 mg di oppioide, più preferibilmente da circa 0,25 mg a circa 300 mg di oppioide, ancor più preferibilmente da circa 1 mg a circa 100 mg di oppioide. Si dovrebbe notare che la solubilità in acqua e/o in soluzione alcolica acquosa di oppioidi secondo l'invenzione può variare significativamente. In forme di realizzazione, la quantità di oppioide in una forma di dosaggio a rilascio prolungato e/o la solubilità in soluzione alcolica acquosa di quell'oppioide può avere un'influenza positiva o negativa sulle prestazioni di rilascio precipitoso in soluzione alcolica acquosa di forme di dosaggio a rilascio prolungato e/o procedimenti correlati secondo l'invenzione. Per esempio, in determinate forme di realizzazione, grandi quantità di un oppioide e/o una forma di oppioide altamente solubile in soluzione alcolica acquosa potrebbero

aumentare la probabilità di rilascio precipitoso indotto da alcool. Al contrario, in determinate forme di realizzazione, grandi quantità di un oppioide e/o una forma di oppioide altamente insolubile in soluzione alcolica acquosa potrebbero diminuire la probabilità di rilascio precipitoso indotto da alcool.

**[00067]** "Struttura di dosaggio orale a rilascio prolungato" indica una struttura adatta per la somministrazione orale ad un paziente comprendente uno o più farmaci, in cui la struttura funziona per rilasciare in modo prolungato l'uno o più farmaci. "Struttura di dosaggio osmotico a rilascio prolungato" indica una struttura di dosaggio orale a rilascio prolungato in cui la struttura funziona attraverso un meccanismo osmotico per rilasciare in modo prolungato l'uno o più farmaci.

**[00068]** "Paziente" indica un animale, preferibilmente un mammifero, più preferibilmente un essere umano, che necessita di intervento terapeutico.

**[00069]** "Sale farmaceuticamente accettabile" indica qualsiasi sale il cui anione non contribuisce in modo significativo alla tossicità o all'attività farmacologia del sale, e, come tale,

essi sono gli equivalenti farmacologici della base del farmaco. Sali farmaceuticamente accettabili adatti includono sali di addizioni di acido che possono essere formati, per esempio, facendo reagire il composto di farmaco con un acido farmaceuticamente accettabile quale acido cloridrico, acido solforico, acido fumarico, acido maleico, acido succinico, acido acetico, acido benzoico, acido citrico, acido tartarico, acido carbonico o acido fosforico.

**[00070]** Perciò, sali farmaceuticamente accettabili rappresentativi includono, ma non si limitano ai seguenti: acetato, benzensolfonato, benzoato, bicarbonato, bisolfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato di calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutammato, glicollilarsanilato, esilresorcinato, idrabammina, bromidrato, cloridrato, idrossinaftoato, ioduro, isotionato, lattato, lattobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsolfato, mucato, napsilato, nitrato, sale di ammonio di N-metilglucammina, oleato, pamoato (embonato),

palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalatturonato, salicilato, stearato, solfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro e valerato. Sali di oppioidi farmaceuticamente accettabili rappresentativi includono, ma non si limitano a, idromorfone cloridrato, ossicodone cloridrato, morfina solfato, ossimorfone cloridrato e idrocodone bitartrato.

**[00071]** "Curva di concentrazione di farmaco plasmatica" o "curva di concentrazione plasmatica di farmaco" o "curva di concentrazione plasmatica" o "profilo plasmatico" o "profilo di concentrazione plasmatica" si riferiscono alla curva ottenuta tracciando la concentrazione di farmaco plasmatica o la concentrazione plasmatica di farmaco, o la concentrazione plasmatica versus tempo. Solitamente, per convenzione il punto zero sulla scala temporale (convenzionalmente sull'asse delle x) è il tempo di somministrazione del farmaco o della forma di dosaggio comprendente il farmaco ad un paziente.

**[00072]** "Periodo di tempo prolungato" indica un periodo di tempo continuo superiore a circa 2 ore, preferibilmente, superiore a circa 4 ore, più preferibilmente, superiore a circa 8 ore, più

preferibilmente, superiore a circa 10 ore, ancor più preferibilmente, superiore a circa 14 ore, nel caso maggiormente preferito, superiore a circa 14 ore e fino a circa 24 ore.

**[00073]** "Velocità di rilascio" indica la quantità di un farmaco rilasciata da una forma di dosaggio per tempo unitario, ad esempio, milligrammi di farmaco rilasciato all'ora (mg/h). Le velocità di rilascio di farmaco per forme di dosaggio possono essere misurate come velocità di rilascio di farmaco in vitro, cioè una quantità di farmaco rilasciata dalla forma di dosaggio per tempo unitario misurata in condizioni appropriate ed in un mezzo di test adatto.

**[00074]** In una forma di realizzazione preferita, le velocità di rilascio a cui ci si riferisce nel presente documento, possono essere determinate posizionando una forma di dosaggio da testare in acqua deionizzata in porta campioni a bobina metallica o gabbia metallica attaccati ad un indicizzatore di bagno USP Tipo VII in un bagno di acqua a temperatura costante a 37°C. Aliquote delle soluzioni di velocità di rilascio, raccolte ad intervalli preimpostati, vengono quindi iniettate in un sistema cromatografico dotato di un

rilevatore di indice ultravioletto e rifrattivo per quantificare le quantità di farmaco rilasciato durante gli intervalli di test. In altre forme di realizzazione, altri test di velocità di rilascio in vitro convenzionalmente noti ed utilizzati possono anche essere utilizzati nella pratica di questa invenzione, quali l'uso di un'apparecchiatura USP di Tipo II, ad esempio il Distek Premiere® 5100.

**[00075]** In una forma di realizzazione, la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide rilascia una quantità inferiore o uguale a circa l'80 per cento in peso, preferibilmente inferiore o uguale a circa il 70 per cento in peso, più preferibilmente inferiore o uguale a circa il 60 per cento in peso, ancor più preferibilmente inferiore o uguale a circa il 50 per cento in peso, ancor più preferibilmente inferiore o uguale a circa il 40 per cento in peso, e nel caso maggiormente preferito inferiore o uguale a circa il 25 per cento in peso della dose di oppioide dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide come misurato utilizzando un procedimento di test in vitro. In una forma di realizzazione preferita, il procedimento di test in vitro, quali i

procedimento di test in vitro qui divulgati, o altri procedimenti di test in vitro convenzionali, comprende mezzi di test in cui la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene posta durante il periodo di test. In una forma di realizzazione, la quantità di oppioide rilasciata dalla forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide dell'invenzione viene misurata per un periodo specifico, preferibilmente per un periodo di circa 24 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro, più preferibilmente per un periodo di circa 12 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro, e ancor più preferibilmente per un periodo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro.

**[00076]** In una forma di realizzazione, i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool. In una forma di realizzazione preferita, i mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa che comprende alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume (volume di alcool/volume totale di mezzi di test), preferibilmente uguali o superiori a circa il 25% volume/volume, più preferibilmente uguali o superiori a circa il 30% volume/volume,

ancor più preferibilmente uguali o superiori a circa il 35% volume/volume, e nel caso maggiormente preferito uguali o superiori a circa il 40% volume/volume.

**[00077]** "Rilascio prolungato" o "rilascio in modo prolungato" indicano il rilascio continuo o il rilascio in modo continuo di un farmaco o una dose di un farmaco per un periodo di tempo prolungato.

**[00078]** "Struttura di dosaggio a rilascio prolungato" indica uno o più elementi fisici che forniscono il rilascio prolungato di un farmaco o una dose di farmaco.

**[00079]** "Forma di dosaggio a rilascio prolungato" indica un tipo di forma di dosaggio che fornisce il rilascio prolungato di un farmaco o una dose di un farmaco.

**[00080]** "Tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica Tmax associato a dose singola" è il valore mediano, ottenuto per numerosi pazienti o molteplici somministrazioni allo stesso paziente con un washout sufficiente tra dosaggi per permettere ai livelli di farmaco di calare a livelli pre-dose, del tempo trascorso dalla somministrazione ad un paziente di una forma di dosaggio comprendente un

farmaco al momento in cui si ottiene la Cmax per quel farmaco, dopo un'unica somministrazione della forma di dosaggio a ciascun paziente e ottenuta direttamente dai dati sperimentali senza interpolazione. In una forma di realizzazione, un rapporto tra il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio viene cosomministrata al paziente con la soluzione alcolica acquosa e il tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando la forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0, preferibilmente da circa 0,6 a circa 1,0, più preferibilmente da circa 0,7 a circa 1,0, nel caso maggiormente preferito da circa 0,75 a circa 1,0.

**[00081]** "Quantità terapeuticamente efficace" indica la quantità di farmaco che suscita la risposta biologica o medica in un sistema tessutale, animale o essere umano, che viene ricercata da un ricercatore, veterinario, medico o altro clinico che include l'attenuazione dei

sintomi della patologia o del disordine che vengono trattati.

### III. Forme di dosaggio

**[00082]** In forme di realizzazione, le forme dosaggio a rilascio prolungato sono formulate in forme di dosaggio somministrabili a pazienti che le necessitano. Forme di dosaggio a rilascio prolungato e procedimenti di trattamento che utilizzando le forme dosaggio a rilascio prolungato saranno ora descritti. Sarà apprezzato che le forme dosaggio a rilascio prolungato descritte sotto sono puramente esemplificative.

**[00083]** Una varietà di forme dosaggio a rilascio prolungato è adatta all'uso nella presente invenzione. In determinate forme di realizzazione, la forma di dosaggio è somministrabile per via orale ed è dimensionata e conformata come compressa o capsula convenzionale. Forme di dosaggio somministrabili per via orale possono essere fabbricate secondo uno di vari differenti approcci. Per esempio, la forma di dosaggio può essere fabbricata come sistema di diffusione, quale un dispositivo con serbatoio o dispositivo con matrice, un sistema di dissoluzione, quali sistemi di dissoluzione incapsulati (ivi inclusi, per

esempio, "tiny time pills" (micropellet) e perle) e sistemi di dissoluzione con matrice, e sistemi di combinati di diffusione/dissoluzione e sistemi di resina a scambio ionico, come descritto in *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 18<sup>a</sup> Ed., pagg. 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.; *The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 3<sup>a</sup> Ed., pagg. 1-28 (1984), Lea and Febreger, Philadelphia.

**[00084]** Forme di dosaggio osmotiche utilizzano in generale la pressione osmotica per generare una forza di comando per imbevare di fluido uno scomparto formato, almeno in parte, da una membrana semipermeabile che permette la libera diffusione di fluido, ma non di farmaco o agente/i osmotico/i, se presenti. Un notevole vantaggio dei sistemi osmotici è che il funzionamento è pH-indipendente e continua in tal modo alla velocità osmoticamente determinata per un periodo di tempo esteso persino quando la forma di dosaggio transita nel tratto gastrointestinale ed incontra differenti microambienti aventi valori di pH significativamente differenti. Una rassegna di tali forme di dosaggio si trova in Santus e Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent

literature", Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21, incorporato per riferimento nel presente documento. I brevetti U.S. N. 3,845,770; 3,916,899; 3,995,631; 4,008,719; 4,111,202; 4,160,020; 4,327,725; 4,578,075; 4,681,583; 5,019,397; e 5,156,850 divulgano dispositivi osmotici per l'erogazione continua di agente attivo.

**[00085]** Forme di dosaggio a rilascio prolungato osmotico in cui una composizione di farmaco è erogata sotto forma di slurry, sospensione o soluzione da un piccolo orifizio di uscita mediante l'azione di uno strato espandibile sono divulgati nei brevetti U.S. N. 5,633,011; 5,190,765; 5,252,338; 5,620,705; 4,931,285; 5,006,346; 5,024,842; e 5,160,743, che sono incorporati al presente documento come riferimento. Tipici dispositivi includono uno strato di spinta espandibile ed uno strato di farmaco circondato da una membrana semipermeabile. In determinati casi, lo strato di farmaco è dotato di un sottorivestimento per ritardare il rilascio della composizione di farmaco nell'ambiente di utilizzo o per formare un rivestimento ricotto congiuntamente alla membrana semipermeabile. In una forma di

realizzazione, si può ottenere ulteriore protezione dal rilascio precipitoso applicando un rivestimento enterico, preferibilmente un rivestimento che è insolubile in soluzione alcolica acquosa e che non si gonfia in soluzione alcolica acquosa e a pH gastrico, alla forma di dosaggio prolungato osmotica. Per proteggere la membrana semipermeabile, un film di materiale idrofilo (quale alcool polivinilico) o idrofobo può essere applicato come rivestimento sulla membrana semipermeabile. Se lo strato consente a una quantità minore di etanolo di entrare a contatto con la membrana semipermeabile, il rigonfiamento della membrana semipermeabile può essere evitato o ridotto al minimo.

**[00086]** Una forma di dosaggio esemplificativa, denominata nell'arte come forma di dosaggio a pompa osmotica elementare, è mostrata nella Figura 1. La forma di dosaggio 20, mostrata in una vista in spaccato, viene anche denominata pompa osmotica elementare (EOP), ed è composta da una membrana semipermeabile 22 che circonda e racchiude uno scomparto interno 24. Lo scomparto interno contiene un singolo strato di componente denominato qui strato di farmaco 26, comprendente una sostanza

dell'invenzione 28 in miscelazione con eccipienti selezionati. Gli eccipienti sono atti a fornire un gradiente di attività osmotica per attirare fluido da un ambiente esterno attraverso la membrana 22 e per formare una formazione complessa erogabile al momento di imbibire di fluido. Gli eccipienti possono includere un agente sospensivante adatto, anche denominato qui vettore di farmaco 30, un legante 32, un lubrificante 34, ed un agente osmoticamente attivo denominato osmoagente 36. Materiali esemplificativi utili per questi componenti si possono trovare divulgati nella presente domanda.

**[00087]** La membrana semipermeabile 22 della forma di dosaggio osmotica è permeabile al passaggio di un fluido esterno, quale acqua e fluidi biologici, ma è sostanzialmente impermeabile al passaggio di componenti nello scomparto interno. Materiali utili per la formazione della membrana sono essenzialmente non erodibili e sono sostanzialmente insolubili in fluidi biologici durante la vita della forma di dosaggio. Polimeri rappresentativi per la formazione della membrana semipermeabile includono omopolimeri e copolimeri, quali, esteri di cellulosa, eteri di cellulosa, e

ester-eteri di cellulosa. Agenti di regolazione di flusso possono essere aggiunti in miscelazione con il materiale formate la membrana per modulare la permeabilità ai fluidi della membrana. Per esempio, agenti che producono un marcato incremento di permeabilità ai fluidi quali acqua, sono spesso essenzialmente idrofili, mentre quelli che producono una marcata diminuzione di permeabilità all'acqua sono essenzialmente idrofobi. Agenti di regolazione di flusso esemplificativi includono polialcoli, polialchilenglicoli, polialchilendioli, poliesteri di alchilenglicoli, e simili.

**[00088]** Durante il funzionamento, il gradiente osmotico attraverso la membrana 22, a causa della presenza di agenti osmoticamente attivi, fa sì che il fluido gastrico si imbeva attraverso la membrana, provoca il rigonfiamento dello strato di farmaco, e la formazione di una formulazione complessa erogabile (ad esempio, una soluzione, sospensione, slurry, o altra composizione scorrevole) all'interno dello scomparto interno. La formulazione di sostanza erogabile dell'invenzione viene rilasciata attraverso un'uscita 38 mentre il fluido continua a penetrare nello scomparto interno. Persino quando la formulazione di farmaco

viene rilasciata dalla forma di dosaggio, il fluido continua ad essere attirato nello scomparto interno, comandando in tal modo un rilascio continuato. In questa maniera, la sostanza dell'invenzione viene rilasciata in maniera prolungata e continua per un periodo di tempo prolungato.

**[00089]** la Figura 2 illustra determinate forme di realizzazione dell'invenzione di forme di dosaggio a rilascio prolungato. Forme di dosaggio di questo tipo sono descritte nei brevetti U.S. N. 4,612,008; 5,082,668 e 5,091,190; e sono ulteriormente descritte in seguito.

**[00090]** la Figura 2 mostra una forma di realizzazione di un tipo di forma di dosaggio a rilascio prolungato, precisamente la forma di dosaggio a rilascio prolungato osmotica. Il primo strato di farmaco 30 comprende agenti osmoticamente attivi, ed una quantità inferiore di oppioide rispetto al secondo strato di farmaco 40. L'uno o più componenti osmoticamente attivi nel primo strato di farmaco di componente comprendono un osmoagente quale sale ed uno o più osmopolimeri aventi pesi molecolari relativamente bassi che presentano rigonfiamento quando il fluido viene

imbevuto in modo che il rilascio di questi osmopolimeri attraverso l'uscita 60 si verifica in modo simile a quello dello strato di farmaco 40. Eccipienti aggiuntivi quali leganti, lubrificanti, antiossidanti e coloranti possono anche essere inclusi nel primo strato di farmaco 30.

**[00091]** Il secondo strato di farmaco 40 comprende oppioine in miscelazione con eccipienti selezionati atti a fornire un gradiente di attività osmotica per comandare il fluido da un ambiente esterno attraverso la membrana 20 e per formare una formulazione di farmaco erogabile al momento di imbere di fluido. Gli eccipienti possono includere un agente sospensivante adatto, denominato anche vettore di farmaco, ma nessun agente osmoticamente attivo, "osmoagente", quale sale, cloruro di sodio. È stato scoperto che l'omissione di sale da questo secondo strato di farmaco, che contiene una proporzione superiore del farmaco complessivo nella forma di dosaggio, in combinazione con il sale nel primo strato di farmaco, fornisce una velocità ascendente di rilascio che crea una durata maggiore della velocità ascendente.

**[00092]** Lo strato di farmaco 40 ha una

concentrazione di oppioide superiore allo strato di farmaco 30. Il rapporto tra la concentrazione di oppioide nel primo strato di farmaco 30 e la concentrazione di oppioide nel secondo strato di farmaco 40 viene preferibilmente mantenuto a meno di 1 e preferibilmente ad un valore inferiore o uguale a circa 0,43 per fornire la velocità sostanzialmente ascendente di rilascio desiderata.

**[00093]** Lo strato di farmaco 40 può inoltre comprendere altri eccipienti quali lubrificanti, leganti, ecc.

**[00094]** Lo strato di farmaco 40, come con lo strato di farmaco 30, può comprendere inoltre un vettore di polimero idrofilo. Il polimero idrofilo contribuisce all'erogazione controllata dell'oppioide. Esempi rappresentativi di questi polimeri sono poli(alchilenossido) con peso molecolare medio numerale tra 100.000 e 750.000, ivi inclusi poli(etilenossido), poli(metilenossido), poli(butilenossido) e poli(esilenossido); ed una poli(carbossimetilcellulosa) con peso molecolare medio numerale tra 40.000 e 400.000, rappresentata da poli(alcali carbossimetilcellulosa), poli(carbossimetilcellulosa di sodio),

poli(carbossimetilcellulosa di potassio) e poli (carbossimetilcellulosa di litio). Lo strato di farmaco 40 può inoltre comprendere un'idrossipropilalchilcellulosa con peso molecolare medio numerale tra 9.200 e 125.000 per potenziare le proprietà di erogazione della forma di dosaggio come rappresentata da idrossipropiletilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilbutilcellulosa e idrossipropilpentilcellulosa, ed un poli(vinilpirrolidone) con peso molecolare medio numerale tra 7.000 e 75.000 per potenziare le proprietà di flusso della forma di dosaggio. Tra questi polimeri si preferiscono il poli(etilenossido) con peso molecolare medio numerale tra 100.000 e 300.000. Si preferiscono in particolare vettori che erodono in ambiente gastrico, cioè, vettori bioerodibili.

**[00095]** Altri vettori che possono essere incorporati nello strato di farmaco 40, e/o nello strato di farmaco 30, includono carboidrati che presentano attività osmotica sufficiente ad essere utilizzati da soli con altri osmoagenti. Tali carboidrati comprendono monosaccaridi, disaccaridi, e polisaccaridi. Esempi rappresentativi includono

maltodestrine (cioè, polimeri di glucosio prodotti dall'idrolisi di amido di mais) e zuccheri comprendenti lattosio, glucosio, raffinosio, sucrosio, mannitolo, sorbitolo, e simili. Maltodestrine preferite sono quelle aventi una destrosio equivalenza (DE) pari a 20 o meno, preferibilmente con una DE che va da circa 4 a circa 20, e spesso tra 9 e 20. È stata trovata utile una maltodestrina avente una DE da 9 a 12.

**[00096]** Lo strato di farmaco 40 e lo strato di farmaco 30 saranno tipicamente una composizione asciutta, <1% in peso di acqua, formata mediante compressione del vettore, dell'oppioide e di altri eccipienti in uno strato.

**[00097]** Lo strato di farmaco 40 può essere formato da particelle mediante comminazione che produce le dimensioni del farmaco e le dimensioni del polimero annesso utilizzate nella fabbricazione dello strato di farmaco, tipicamente come un nucleo contenente il composto, secondo la modalità e il modo dell'invenzione. I mezzi per la produzione di particelle includono granulazione, essiccazione a spruzzo, setacciatura, liofilizzazione, frantumazione, macinatura, macinazione a getto, micronizzazione e trinciatura per produrre la

dimensione particellare in micron desiderata.

**[00098]** Il processo può essere eseguito mediante attrezzature di riduzione di dimensioni, quali un mulino micropolverizzatore, un mulino di frantumazione ad energia di fluido, un mulino di frantumazione, un mulino a rulli, un mulino a martelli, un mulino per attrito, un mulino a pettine, un mulino a sfere, un mulino a sfere vibranti, un mulino polverizzatore ad impatto, un polverizzatore centrifugo, un frantumatore grossolano, ed un frantumatore fine. Le dimensioni della particella possono essere verificate mediante vagliatura, che include un vaglio a griglia, un vaglio piatto, un vaglio vibrante, un vaglio rotante, un vaglio a scuotimento, un vaglio oscillante ed un vaglio a moto alternato. I processi e l'attrezzatura per la preparazione delle particelle di farmaco e di vettore sono divulgati in *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17<sup>a</sup> Ed., pagg. 1585-1594 (1985), *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6<sup>a</sup> Ed., pagg. da 21-13 a 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, N. 6, pagg. 813-829 (1974); e *Chemical Engineer*, Hixon, pagg. 94-103 (1990).

**[00099]** Il primo strato di farmaco 30 comprende

un agente attivo in miscelazione con eccipienti selezionati atti a fornire un gradiente di attività osmotica per comandare il fluido da un ambiente esterno attraverso la membrana 20 e per formare una formulazione di farmaco erogabile al momento di imbere di fluido. Gli eccipienti possono includere un agente sospensivante adatto, anche denominato qui un vettore di farmaco, ed un agente osmoticamente attivo, cioè, un "osmoagente", quale sale. Anche altri eccipienti quali lubrificanti, leganti, ecc. possono essere inclusi. È stato sorprendentemente trovato che, quando il primo strato di farmaco di componente 30 comprende un componente osmoticamente attivo, ed una quantità di farmaco attico inferiore rispetto al secondo strato di farmaco di componente 40, si può creare una velocità ascendente di rilascio migliorata che fornisce una durata maggiore di velocità ascendente.

**[000100]** Il componente osmoticamente attivo nel primo strato di farmaco comprende tipicamente un osmoagente ed uno o più osmopolimeri aventi pesi molecolari relativamente bassi che presentano rigonfiamento quando il fluido viene imbevuto in modo che il rilascio di questi osmopolimeri

attraverso l'uscita 60 si verifichi in modo simile a quello dello strato di farmaco 40.

**[000101]** Il rapporto di concentrazione di oppioide tra il primo strato di farmaco e il secondo strato di farmaco altera il profilo di velocità di rilascio. Il profilo di velocità di rilascio viene calcolato come la differenza tra la velocità massima di rilascio e la velocità di rilascio ottenuta in corrispondenza del primo punto temporale dopo l'avvio (per esempio, a 6 ore), diviso per la velocità di rilascio media tra i due punti di dati.

**[000102]** Lo strato di farmaco 30 e lo strato di farmaco 40 possono contenere facoltativamente determinati tensioattivi e agenti di disintegrazione in entrambi gli strati di farmaco. Tensioattivi esemplificativi sono quelli aventi un valore HLB pari a circa 10-25, quali polietilenglicole 400 monostearato, poliossietilene-4-sorbitan monolaurato, poliossietilene-20-sorbitan monooleato, poliossietilene-20-sorbitan monopalmitato, poliossietilene-20-monolaurato, poliossietilene-40-stearato, sodio oleato e simili.

**[000103]** Agenti disintegranti possono essere

selezionati tra amidi, argille, cellulose, algine e gomme e amidi, cellulose e polimeri reticolati. Agenti disintegranti rappresentativi includono amido di mais, amido di patata, croscarmellosio, crosprovidone, sodio amido glicolato, Veegum HV, metilcellulosa, agar, bentonite, carbossimetilcellulosa, acido alginico, gomma di guar e simili.

**[000104]** La membrana 20 è formata in modo da essere permeabile al passaggio di un fluido esterno, quale acqua e fluidi biologici, ed è sostanzialmente impermeabile al passaggio di paliperidone, osmoagente, osmopolimero e simili. Perciò, è semipermeabile. Le composizioni selettivamente semipermeabili utilizzate per formare la membrana 20 sono essenzialmente non erodibili e sostanzialmente insolubili in fluidi biologici durante la vita della forma di dosaggio.

**[000105]** Polimeri rappresentativi per la formazione della membrana 20 comprendono omopolimeri semipermeabili, copolimeri semipermeabili e simili. In una forma di realizzazione attualmente preferita, le composizioni possono comprendere esteri di cellulosa, eteri di cellulosa e ester-eteri di

cellulosa. I polimeri cellulosici hanno tipicamente un grado di sostituzione, "D.S.", sulla loro unità di anidroglicosio da un valore superiore a 0 fino a 3 incluso. Per grado di sostituzione si intende il numero medio di gruppi idrossile originariamente presenti sull'unità di anidroglicosio che vengono sostituiti da un gruppo di sostituzione, o convertiti in un altro gruppo. L'unità di anidroglicosio può essere parzialmente o completamente sostituita con gruppi quali, acile, alcanole, alchenole, arole, alchile, alcossi, alogeno, carboalchile, alchilcarbammato, alchilcarbonato, alchilsolfonato, alchilsolfammato, gruppi formanti polimero semipermeabile, e simili. Le composizioni semipermeabili includono tipicamente un elemento selezionato dal gruppo costituito da cellulosa acilato, cellulosa diacilato, cellulosa triacilato, cellulosa triacetato, cellulosa acetato, cellulosa diacetato, cellulosa triacetato, mono-, di- e tri-cellulosa alcanilati, mono-, di- e tri-alchenilati, mono-, di- e tri-aroilati, e simili.

**[000106]** Polimeri esemplificativi possono includere, per esempio, cellulosa acetato con un D.S. da 1,8 a 2,3 ed un contenuto di acetile dal 32

al 39,9%; cellulosa diacetato con un D.S. da 1 a 2 ed un contenuto di acetile dal 21 al 35%, cellulosa triacetato con un D.S. da 2 a 3 ed un contenuto di acetile dal 34 al 44,8% e simili. Polimeri cellulosici più specifici includono cellulosa propionato con un D.S. pari a 1,8 ed un contenuto di propionile pari al 38,5%; cellulosa acetato propionato con un contenuto di acetile pari al 38,5% ed un contenuto di acetile dal 39 al 42%; cellulosa acetato propionato con un contenuto di acetile dal 2,5 al 3%, un contenuto medio di propionile dal 39,2 al 45% ed un contenuto di idrossile dal 2,8 al 5,4%; cellulosa acetato butirrato con un D.S. pari a 1,8, un contenuto di acetile dal 13 al 15%, ed un contenuto di butirrile dal 34 al 39%; cellulosa acetato butirrato con un contenuto di acetile dal 2 al 29%, un contenuto di butirrile dal 17 al 53%, ed un contenuto di idrossile dallo 0,5 al 4,7%; cellulosa triacilati aventi un D.S. da 2,6 a 3 quali cellulosa trivalerato, cellulosa trilamato, cellulosa tripalmitato, cellulosa triottanoato, e cellulosa tripropionato; diesteri di cellulosa con un D.S. da 2,2 a 2,6 quali cellulosa disuccinato, cellulosa dipalmitato, cellulosa diottanoato, cellulosa

dicarpilato, e simili; esteri misti di cellulosa quali cellulosa acetato valerato, cellulosa acetato succinato, cellulosa propionato succinato, cellulosa acetato ottanoato, cellulosa valerato palmitato, cellulosa acetato eptonato, e simili. Polimeri semipermeabili sono noti nel brevetto U.S. N. 4,077,407 e possono essere sintetizzati mediante procedure descritte in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pagine da 325 a 354, 1964, pubblicato da Interscience Publishers, Inc., New York.

**[000107]** Polimeri semipermeabili aggiuntivi per la formazione della membrana semipermeabile possono comprendere, per esempio, cellulosa acetaldeide dimetilacetato; cellulosa acetato etilcarbammato; cellulosa acetato metilcarbammato; cellulosa dimetilamminoacetato; poliammide semipermeabile; poliuretani semipermeabili; polistireni solfonati semipermeabili; polimeri reticolati selettivamente semipermeabili formati mediante coprecipitazione di un polianione ed un policatione come divulgato nei brevetti U.S. N. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006 e 3,546,142; polimeri semipermeabili come divulgati nel brevetto U.S. N. 3,133,132; derivati di polistirene semipermeabile; poli(sodio

stirensolfonato) semipermeabile;  
poli(vinilbenziltrimetilammonio cloruro)  
semipermeabile; polimeri semipermeabili che  
presentano una permeabilità a fluido da  $10^{-5}$  a  $10^{-2}$   
(cc. mil/cm h.atm) espresso come per atmosfera di  
differenze di pressione idrostatica o osmotica  
attraverso un a membrana semipermeabile. I polimeri  
sono noti nell'arte nei brevetti U.S. N. 3,845,770;  
3,916,899; e 4,160,020; e in Handbook of Common  
Polymers, di Scott, J.R., e Roff, W.J., 1971  
pubblicato da CRC Press, Cleveland, Ohio.

**[000108]** La membrana 20 può anche comprendere  
un agente di regolazione di flusso. L'agente di  
regolazione di flusso è un composto aggiunto per  
contribuire a regolare la permeabilità a fluido o  
il flusso attraverso la membrana 20. L'agente di  
regolazione di flusso può essere un agente di  
potenziamento di flusso o un agente di diminuzione.  
L'agente può essere preselezionato per aumentare o  
diminuire il flusso di liquido. Agenti che  
producono un aumento marcato di permeabilità ai  
fluidi quali acqua sono spesso essenzialmente  
idrofili, mentre quelli che producono una marcata  
diminuzione di permeabilità ai fluidi quali acqua  
sono essenzialmente idrofobi. La quantità di agente

regolatore nella membrana 20 quando incorporato al suo interno va generalmente dallo 0,01% al 20% in peso o più. Gli agenti di regolazione di flusso in una forma di realizzazione che aumentano il flusso includono, per esempio, polialcoli, polialchilenglicoli, polialchilendioli, poliesteri di alchilenglicoli, e simili. Tipici potenziatori di flusso includono polietilenglicole 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000, poli(etilenglicole-co-propilenglicole), e simili; glicoli a basso peso molecolare quali polipropilenglicole, polibutilenglicole e poliamilenglicole: i polialchilendioli quali poli(1,3-propandiolo), poli(1,4-butandiolo), poli(1,6-esandiolo), e simili; dioli alifatici quali 1,3-butilenglicole, 1,4-pentametilenglicole, 1,4-esametilenglicole, e simili; alchilentioli quali glicerina, 1,2,3-butantriolo, 1,2,4-esantriolo, 1,3,6-esantriolo e simili; esteri quali etilenglicole dipropionato, etilenglicole butirrato, butilenglicole dipropionato, esteri di glicerolo acetato, e simili. Agenti rappresentativi di diminuzione di flusso includono, per esempio, ftalati sostituiti con un alchile o un alcossi o con un gruppo sia alchile sia alcossi quale dietilftalato,

dimetossietil ftalato, dimetil ftalato, e [di(2-etilesil)ftalato], aril ftalati quali trifenil ftalato, e butil benzil ftalato; sali insolubili quali solfato di calcio, solfato di bario, fosfato di calcio e simili; ossidi insolubili quali ossido di titanio; polimeri in polvere, granuli e forme simili quali polistirene, polimetilmetacrilato, policarbonato, e polisolfone; esteri quali esteri di acido citrico esterificati con gruppi alchile a catena lunga; cariche inerti e sostanzialmente impermeabili all'acqua; resine compatibili con materiali formanti la membrana a base di cellulosa, e simili.

**[000109]** Altri materiali che possono essere utilizzati per formare la membrana 20 per conferire proprietà di flessibilità e di allungamento alla parete, per rendere la membrana meno fragile o non fragile e per conferire resistenza alla lacerazione, includono, per esempio, plastificanti di ftalato quali dibenzil ftalato, diesil ftalato, butil ottil ftalato, ftalati a catena diritta da sei a undici carboni, di-isononil ftalato, di-isodecil ftalato e simili. I plastificanti includono non ftalati quali triacetina, diottil azelato, tallato epossidato, tri-isottil

trimellitato, tri-isononil trimellitato, sucrosio acetato isobutirrato, olio di soia epossidato, e simili. La quantità di plastificante in una membrana quando incorporato al suo interno va da circa lo 0,01% al 20% in peso, o più.

**[000110]** Lo strato di spinta 50 comprende uno strato espandibile nel mettere a contatto la disposizione a strati con il secondo strato di farmaco 40 come illustrato nella Figura 2. Lo strato di spinta 50 comprende un polimero che si imbeve di un fluido acquoso o biologico e si gonfia per spingere la composizione di farmaco attraverso l'uscita del dispositivo.

**[000111]** Lo strato espandibile comprende in una forma di realizzazione una composizione idroattivata che si gonfia in presenza di acqua, quale quella presente nei fluidi gastrici. In maniera conveniente, esso può comprendere una composizione osmotica comprendente un soluto osmotico che presenta un gradiente di pressione osmotica attraverso la membrana semipermeabile contro un fluido esterno presente nell'ambiente di utilizzo. In un'altra forma di realizzazione, lo strato idroattivato comprende un idrogel che si imbeve e/o assorbe fluido nello strato attraverso

la membrana semipermeabile esterna. La membrana semipermeabile è non tossica. Essa conserva la sua integrità fisica e chimica durante il funzionamento ed è essenzialmente priva di interazione con lo strato espandibile.

[000112] Lo strato espandibile in una forma di realizzazione preferibile comprende uno strato idroattivo comprendente un polimero idrofilico, noto anche come osmopolimero. Gli osmopolimeri presentano proprietà di imbibizione di fluido. Gli osmopolimeri sono gonfiabili, polimeri idrofilici, osmopolimeri che interagiscono con acqua e fluidi acquosi biologici e si gonfiano o espandono fino ad uno stato di equilibrio. Gli osmopolimeri presentano la capacità di gonfiarsi in acqua e in fluidi biologici e di trattenere una porzione significativa all'interno della struttura polimerica del fluido di imbibizione. Gli osmopolimeri si gonfiano o si espandono in un grado molto elevato, presentando comunemente un aumento di volume da 2 a 50 volte. Gli osmopolimeri possono essere non reticolati o reticolati. In una forma di realizzazione i polimeri idrofilici gonfiabili sono lievemente reticolati, tali reticolazioni essendo formate da legami covalenti o ionici o da regioni

crystalline residue dopo rigonfiamento. Gli osmopolimeri possono essere di vegetale, animale o di origine sintetica.

[000113] Gli osmopolimeri sono polimeri idrofilici. I polimeri idrofilici adatti per il presente scopo includono poli(idrossi-alchil metacrilato) avente un peso molecolare da 10.000 a 360000; idrogel anionici e cationici; polielettroliti complessi; poli(vinilalcol) avente un basso residuo di acetato, reticolato con glicosale, formaldeide, o glutaraldeide e avente un grado di polimerizzazione da 200 a 30.000; una miscela di metilcellulosa, agar e carbossimetilcellulosa reticolati; una miscela di idrossipropilmetilcellulosa e carbossimetilcellulosa di sodio; una miscela di idrossipropilmetilcellulosa e di carbossimetilcellulosa di sodio, una miscela di carbossimetilcellulosa di sodio e metilcellulosa, carbossimetilcellulosa di sodio, carbossimetilcellulosa di potassio, un copolimero gonfiabile in acqua, insolubile in acqua, formato da una dispersione di copolimero finemente suddiviso di anidride maleica con stirene, etilene, propilene, butilene o isobutilene reticolati con da

0,001 a circa 0,5 moli di agente di reticolazione saturo per mole di anidride maleica per copolimero; polimeri di N-vinillattami gonfiabili in acqua; gel di poliossietilene-poliossipropilene; gomma di carob; gel poliacrilico; gel di poliestere; gel di poliurea; gel di polietere; gel di poliammide; gel policellulosico; gel polygum; idrogel inizialmente secco che si imbibisce e assorbe acqua che penetra nell'idrogel vetroso e abbassa la sua temperatura vetrosa; e simili.

[000114] Rappresentativi di altri osmopolimeri sono polimeri che formano idrogel quali il carbossipolimero acido Carbopol™, un polimero di acido acrilico reticolato con un poliallilsaccarosio, noto anche come carbossipolimetilene, e il polimero carbossivinilico avente un peso molecolare da 2560.000 a 4.000.000; poliacrilammidi Cyaanamer™; polimeri di anidride indenmaleica reticolati e gonfiabilibili in acqua; acido poliacrilico Goodrite™ avente un peso molecolare da 80.000 a 200.000; polimero di ossido di polietilene Polyox™ avente un peso molecolare da 100.000 a 5.000.000 e superiore; copolimeri ad innesto di amido; polisaccaridi di polimero acrilato Aqua-Keeps™;

costituiti da unità di glucosio condensato quale polygluran reticolato di diestere; e simili. Polimeri rappresentativi che formano idrogel sono noti nell'arte antecedente nei brevetti statunitense n. 3,865,108; n. 4,002,173; n. 4,207,893; e in *Handbook of Common Polymers*, di Scott e Roff, pubblicato da Chemical Rubber Co., Cleveland Ohio. La quantità di osmpolimero comprendente uno strato idroattivato può essere da circa il 5% al 100%.

[000115] In un'altra fabbricazione lo strato espandibile può comprendere un composto osmoticamente efficace che comprende composti inorganici e organici che presentano un gradiente di pressione osmotica attraverso una membrana semimpermeabile rispetto ad un fluido esterno. I composti osmoticamente efficaci, come gli osmopolimeri, si imbevono di fluido nel sistema osmotico, facendo sì che il fluido disponibile spinga contro la parete interna, cioè, in alcune forme di realizzazione, lo strato barriera e/o la membrana della capsula morbida o dura per spingere l'agente attivo dalla forma di dosaggio. I composti osmoticamente efficaci sono anche noti come soluti osmoticamente efficaci, e anche come osmoagenti. Soluti

osmoticamente efficaci che possono essere usati comprendono solfato di magnesio, cloruro di magnesio, solfato di potassio, solfato di sodio, solfato di litio, fosfato acido di potassio, mannitolo, urea, inositolo, succinato di magnesio, acido tartarico, carboidrati quali raffinosio, saccarosio, glucosio, lattosio, sorbitolo, e loro miscele. La quantità di osmoagente può essere da circa il 5% al 100% del peso dello strato. Lo strato espandibile comprende facoltativamente un osmopolimero e un osmoagente con la quantità totale di osmopolimero e di osmoagente pari al 100%. Soluti osmoticamente efficaci sono noti all'arte antecedente come descritti nel brevetto statunitense n. 4,783,337.

[000116] Il sottorivestimento protettivo, la parete interna 90, è permeabile al passaggio di fluido che entra nel comparto definito dalla membrana 20. La parete 90 procura una funzione di lubrificazione che facilita il movimento del primo strato di farmaco 30, del secondo strato di farmaco 40, e spinge lo strato 50 verso l'uscita 60. La parete 90 può essere formata da materiali idrofilici ed eccipienti. La parete 90 favorisce il rilascio della composizione di farmaco dal comparto

e riduce la quantità di composizione di farmaco residua che rimane nel comparto alla fine del periodo di erogazione, in particolare quando lo slurry, sospensione o soluzione della composizione di farmaco che viene erogata sono altamente viscosi nel lasso di tempo in cui vengono erogati. Nelle forme di dosaggio con agenti idrofilici e senza parete interna, è stato osservato che quantità residue significative di farmaco possono restare nel dispositivo dopo che è stato completato di periodo di erogazione. In alcuni casi quantità del 20% o maggiori possono restare nella forma di dosaggio al termine di un lasso di tempo di ventiquattro ore quando testato in un saggio di velocità di rilascio. In particolare, nel caso di composti attivi aventi un elevato costo, un tale miglioramento presenta vantaggi economici sostanziali in quanto non è necessario caricare lo strato di farmaco con un eccesso di farmaco per assicurarsi che sarà erogata la quantità minima di farmaco richiesta. La membrana interna 90 può essere formata come un rivestimento applicato sul nucleo compresso.

[000117] La parete 90 può avere spessore tipicamente da 0,01 a 5 mm, più tipicamente da 0,5

a 5 mm, e comprende un elemento selezionato da idrogel, gelatina, ossidi di polietilene a basso peso molecolare, per esempio inferiore a 100.000 MW, idroassilachilcellulose, per esempio, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossiisopropilcellulo, idrossibutilcellulosa e idrossifenilcellulosa, e idrossialchilalchilcellulose, per esempio, idrossipropilmetilcellulosa e loro miscele. Le idrossialchilcellulose comprendono polimeri aventi da 9.500 a 1.250.000 di peso molecolare medio numerico. Per esempio, sono utili le idrossipropilcellulose aventi pesi molecolari medi numerici da 80.000 a 850.000. La parete 90 può essere preparata con soluzioni o sospensioni convenzionali dei materiali sopra menzionati in solventi acquosi o solventi organici inerti.

[000118] Materiali preferiti per la parete 90 includono idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, providone [poli(vinilpirrolidone)], polietilenglicole, e loro miscele.

[000119] Assolutamente preferite sono miscele di idrossipropilcellulosa e povidone, preparati in solventi organici, in particolare solventi polari

organici quali alcanoli inferiori aventi 1-8 atomi di carbonio, preferibilmente etanolo, miscele di idroetilcellulosa e idrossipropilmetilcellulosa preparate in soluzione acquosa, e miscele di idrossietilcellulosa e polietilenglicole preparate in soluzione acquosa. Assolutamente preferita, la parete 90 comprende una miscela di idrossipropilcellulosa e povidone preparata in etanolo.

[000120] Si preferisce che la parete 90 comprenda tra circa il 50% e circa il 90% di idrossipropilcellulosa identificata come EF avente un peso molecolare medio di circa 80.000 e tra circa il 10% e circa il 50% di polivinilpirrolidone identificato come K29-32.

[000121] Convenientemente, il peso della parete 90 applicata al nucleo compresso può essere correlato con lo spessore della parete 90 e con il farmaco residuo rimanente in una forma di dosaggio in un saggio di velocità di rilascio come quello descritto nel presente contesto. Perciò, durante le operazioni di fabbricazione, lo spessore della parete può essere controllato controllando il peso della parete 90 ripreso nell'operazione di rivestimento.

[000122] Quando la parete 90 viene formata come copertura, cioè formandola come rivestimento sul composito prodotto tramite pastigliatura e che include uno fra il primo strato di farmaco, il secondo strato di farmaco e lo strato di spinta o tutti questi strati, la parete 90 può andare a ricoprire le irregolarità superficiali formate sul nucleo dal processo di pastigliatura. La superficie esterna liscia risultante facilita lo scorrimento fra il nucleo composito rivestito e la membrana semipermeabile durante l'erogazione del farmaco, il che si traduce in una quantità più bassa della composizione di farmaco residua che rimane nel dispositivo alla fine del periodo di dosaggio. Quando la parete 90 viene fabbricata con un materiale formante un gel, il contatto con acqua nell'ambiente d'uso facilita la formazione della copertura interna in gel o simile a gel avente una viscosità che può promuovere o aumentare lo scorrimento fra la membrana 20 e lo strato di farmaco 30 e lo strato di farmaco 40.

[000123] Per rendere disponibile la forma di dosaggio completata, ad eccezione dell'orifizio di uscita, è possibile utilizzare in modo conveniente il rivestimento in bassina. Nel sistema di

rivestimento in bassina, la composizione formante la parete per la parete o formante la membrana, a seconda dei casi, viene depositata tramite azioni successive di spruzzatura della composizione di membrana appropriata sul nucleo compresso a tre o più strati comprendente gli strati di farmaco, lo strato opzionale di barriera e lo strato di spinta, accompagnate da barilatura in una bassina rotante. In virtù della sua disponibilità in commercio, viene utilizzato un apparecchio di rivestimento in bassina. Per rivestire il nucleo compresso è possibile utilizzare altre tecniche. Una volta compiuto il rivestimento, la membrana viene essiccata in un forno a circolazione d'aria forzata o in un forno a temperatura e umidità controllate per ripulire la forma di dosaggio dall'uno o più solventi utilizzati nella fabbricazione. Le condizioni di essiccamento verranno convenzionalmente scelte sulla base dell'attrezzatura disponibile, delle condizioni ambientali, dei solventi, dei rivestimenti, dello spessore dei rivestimenti e così via.

[000124] Si possono impiegare anche altre tecniche di rivestimento. Ad esempio, la membrana o le pareti della forma di dosaggio possono essere

formate in una tecnica utilizzando la procedura della sospensione pneumatica. Questa procedura è costituita dalla sospensione e dalla barilatura del nucleo compresso in una corrente d'aria e la composizione formante membrana semipermeabile, fino a che la membrana è applicata al nucleo. La procedura di sospensione pneumatica è ben adatta per formare in maniera indipendente la membrana della forma di dosaggio. La procedura di sospensione pneumatica è descritta nel brevetto US n. 2,799,241; in J.Am.Pharm.Assoc., vol. 48, pagg. 451-459 (1959); e ibidem, Vol. 49, pagg. 82-84 (1960). La forma di dosaggio può anche essere rivestita con un apparecchio di rivestimento a sospensione pneumatica Wurster® usando, ad esempio dicloruro di metilene metanolo come cosolvente per il materiale formante membrana. Un apparecchio di rivestimento a sospensione pneumatica Aeromatic® può essere utilizzato impiegando un cosolvente.

[000125] In una forma di realizzazione, la forma di dosaggio a rilascio prolungato dell'invenzione è dotata di almeno un'uscita 60 come mostrato in figura 2. L'uscita 60 coopera con il nucleo compresso per il rilascio uniforme di farmaco dalla forma di dosaggio. L'uscita può

essere predisposta durante la fabbricazione della forma di dosaggio o durante l'erogazione del farmaco dalla forma di dosaggio in un ambiente fluidico di uso.

[000126] Uno o più orifizi di uscita vengono praticati nell'estremità dello strato di farmaco della forma di dosaggio, e strati di copertura idrosolubili facoltativi, che possono essere colorati (ad esempio rivestimenti colorati di Opadry) o trasparenti (ad esempio Opadry Clear) possono essere applicati sulla forma di dosaggio per rendere disponibile la forma di dosaggio finita.

[000127] L'uscita 60 può includere un orifizio formato o formabile a partire da una sostanza o polimero che si erode, si dissolve o viene fatto percolare dalla membrana esterna per formare in tal modo un orifizio di uscita. La sostanza o il polimero possono includere, ad esempio un acido poliglicolico o un acido polilattico erodibile nella parete semipermeabile; un filamento gelatinoso; un polivinilalcol rimuovibile con acqua; un composto lisciviabile, come ad esempio un agente formatore di pori rimuovibile da fluido, scelto dal gruppo costituito da sali, ossidi e

carboidrati inorganici e organici.

[000128] Un'uscita o una pluralità di uscite possono essere formate facendo percolare un componente scelto dal gruppo costituito da sorbitolo, lattosio, fruttosio, glucosio, mannosio, galattosio, talosio, cloruro di sodio, cloruro di potassio, citrato di sodio e mannitolo per fornire un poro/orifizio di uscita dimensionato per un rilascio uniforme.

[000129] L'uscita può avere qualsiasi forma, ad esempio rotonda, triangolare, quadrata, ellittica e simili per il rilascio a dosaggio calibrato uniforme di un farmaco dalla forma di dosaggio. La forma di dosaggio a rilascio prolungato può essere costruita con una o più uscite in relazione di distanziamento reciproco su una o più superfici della forma di dosaggio a rilascio prolungato.

[000130] Per formare l'orifizio di uscita è possibile utilizzare un'operazione di foratura, che include foratura meccanica e foratura laser, attraverso la membrana semipermeabile. Tali fori di uscita e tale attrezzatura per formare tali fori di uscita sono divulgati nei brevetti US n. 3,916,899, di Theeuwes e Higuchi e nel brevetto US n. 4,088,864 di Theeuwes et al. Attualmente si

preferisce utilizzare due uscite di uguale diametro. In una forma di realizzazione preferita, l'uscita 60 penetra attraverso il sottorivestimento 90, se presente, fino allo strato di farmaco 30.

[000131] Le forme di dosaggio secondo le forme di realizzazione illustrate in figura 1 sono fabbricate tramite tecniche standard. Ad esempio, la forma di dosaggio può essere fabbricata tramite la tecnica della granulazione in umido. Nella tecnica di granulazione in umido, il farmaco ed il vettore vengono miscelati utilizzando un solvente organico, come ad esempio etanolo anidro denaturato, come fluido di granulazione. Gli ingredienti rimanenti possono essere dissolti in una porzione del fluido di granulazione, come ad esempio il solvente descritto sopra, quest'ultima miscela umida preparata venendo poi lentamente aggiunta alla miscela di farmaco con miscelazione continua nel miscelatore. Il fluido di granulazione viene aggiunto fino a produrre una miscela umida, miscela umida che viene poi forzata attraverso un vaglio predeterminato su vassoi da forno. La miscela viene essiccata per un tempo da 18 a 24 ore ad una temperatura da 24 °C a 35°C in un forno a circolazione forzata. I granuli essiccati vengono

poi passati alla vagliatura.

[000132] Poi, alla massa di granulazione del farmaco viene aggiunto magnesio stearato, o un altro lubrificante adatto, mettendola poi in vasi di macinazione e miscelandola su di un mulino a vasi per 10 minuti. La composizione viene pressata in uno strato, ad esempio in una pressa Manesty® o in una pressa Korsch LCT. Per un nucleo a tre strati, granuli o polveri delle composizioni dello strato di farmaco e della composizione dello strato di spinta vengono poste in sequenza in una matrice di dimensione appropriata con fasi di compressione intermedie applicate ad ognuno dei primi due strati, seguite da una fase di compressione finale dopo che l'ultimo strato è stato aggiunto alla matrice per formare il nucleo a tre strati. La compressione intermedia avviene tipicamente sotto una forza di circa 50-100 Newton. La compressione di stadio finale avviene tipicamente ad una forza di 3500 Newton o più, spesso 3500-5000 Newton. I nuclei compressi vengono alimentati ad una pressa di rivestimento a secco, ad esempio una pressa Dry Coater Kilian® dopo di che vengono rivestiti con i materiali di membrana descritti sopra.

[000133] In un'altra forma di realizzazione, il

farmaco e altri ingredienti costituenti lo strato di farmaco vengono miscelati e pressati in uno strato solido. Lo strato possiede dimensioni che corrispondono alle dimensioni interne dell'area che lo strato deve occupare nella forma di dosaggio, e possiede anche dimensioni che corrispondono allo strato di spinta, se incluso, per formare con esso una disposizione di contatto. Il farmaco e altri ingredienti possono anche essere miscelati con un solvente e trasformati in una forma solida o semisolido tramite metodi convenzionali, ad esempio tramite macinazione a sfere, calandratura, agitazione o macinazione con cilindri, e poi pressati in una forma prescelta. Poi, se incluso, uno strato di composizione di osmopolimero viene posta a contatto con lo strato di farmaco in maniera analoga. La stratificazione della formulazione di farmaco e dello strato di osmopolimero può essere attuata tramite tecniche di pressatura a doppio strato convenzionali. Una procedura analoga può essere seguita nella preparazione del nucleo a tre strati. I nuclei compressi possono essere poi ricoperti dal materiale di parete e dal materiale di membrana semipermeabile come descritto sopra.

[000134] Un altro processo di fabbricazione che può essere utilizzato comprende la miscelazione degli ingredienti in polvere per ogni strato in un granulatore a letto fluido. Dopo che gli ingredienti in polvere vengono miscelati a secco nel granulatore, sulle polveri viene spruzzato un fluido di granulazione, ad esempio polivinilpirrolidone in acqua. Le polveri rivestite vengono poi essiccate nel granulatore. Questo processo sottopone a granulazione tutti gli ingredienti ivi presenti mentre si aggiunge il fluido di granulazione. Una volta che i granuli sono essiccati, si aggiunge in miscela alla massa di granulazione un lubrificante, quale acido stearico o stearato di magnesio, utilizzando un miscelatore, ad esempio un miscelatore a V o un miscelatore Tote. I granuli vengono poi pressati seguendo la modalità descritta sopra.

[000135] Solventi esemplificativi adatti per la fabbricazione dei componenti della forma di dosaggio comprendono solventi acquosi o organici inerti che non danneggiano i materiali utilizzati nel sistema. I solventi includono in senso lato componenti scelti dal gruppo costituito da solventi acquosi, alcoli, chetoni, esteri, eteri,

idrocarburi alifatici, solventi alogenati, composti cicloalifatici, aromatici, solventi eterociclici e loro miscele. Solventi tipici includono acetone, alcol di diacetone, metanolo, etanolo, alcol isopropilico, alcol butilico, metilacetato, etilacetato, isopropilacetato, n-butilacetato, metil isobutil chetone, metil propil chetone, n-esano, n-eptano, etere monoetilico di etilenglicole, monoetilacetato di etilenglicole, dicloruro di metilene, dicloruro di etilene, dicloruro di propilene, tetracloruro di carbonio nitroetano, nitropropano tetracloroetano, etere etilico, etere isopropilico, cicloesano, cicloottano, benzene, toluene, nafta, 1,4-diossano, tetraidrofurano, diglima, acqua, solventi acquosi contenenti sali inorganici come ad esempio cloruro di sodio, cloruro di calcio e affini, e loro miscele come ad esempio acetone e acqua, acetone e metanolo, acetone e alcol etilico, dicloruro di metilene e metanolo, e dicloruro di etilene e metanolo.

[000136] Una considerazione importante nella pratica della presente invenzione riguarda lo stato fisico dell'oppioide da erogare tramite la formadi dosaggio. In certe forme di realizzazione, gli

oppioidi possono sussistere allo stato di pasta o allo stato liquido. In tali casi forme di dosaggio solide possono non essere adatte all'uso nella pratica di questa invenzione. Al contrario, dovrebbero essere utilizzate forme di dosaggio in grado di erogare sostanze allo stato di pasta o liquido.

[000137] La presente invenzione rende disponibile una formulazione liquida di sostanze per l'uso con dispositivi osmotici orali. Dispositivi osmotici orali per erogare formulazioni liquide e metodi per il loro uso sono noti nell'arte, ad esempio come descritto e rivendicato nei seguenti brevetti US di proprietà di ALZA Corporation: 6,149,952; 6,174,547; 6,551,613; 5,324,280; 4,111,201 e 6,174,547. E' possibile trovare metodi di uso di dispositivi osmotici orali per erogare agenti terapeutici ad un tasso crescente di rilascio nelle domande di brevetto internazionali nr. WO 98/06380, WO 98/23263 e WO 99/62496.

[000138] Vettori liquidi esemplificativi per la presente invenzione includono solventi lipofilici (ad esempio oli e lipidi), surfattanti e solventi idrofili. Solventi lipofili esemplificativi

includono, ad esempio, senza limitarsi ad essi: Capmul PG-8, Caprol MPGO, Capryol 90, Plurol Oleique CC 497, Capmul MCM, Labrafac PG, alcol N-decilico, Caprol 10G100, acido oleico, vitamina E, Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, alcol laurilico, Captex 355EP, Captex 500, Trigliceridi caprilico/caprico, Peceol, Caprol ET, Labrafil M2125 CS, Labrafac CC, Labrafil M 1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45, isopropil miristato, Caprol PGE 860, olio di olive, Plurol Oleique, olio di arachidi, Captex 300, C6 inferiori e Acido caprico.

[000139] Surfattanti esemplificativi includono ad esempio, senza essere ad essi limitati, vitamina E TPGS, Cremophor (qualità EL, EL-P e RH40), Labrasol, Tween (qualità 20, 60, 80), Pluronic (qualità L-31, L-35, L-42, L-64 e L-121), Acconon S-35, Solutol HS-15 e Span (qualità 20 e 80). Solventi idrofilici esemplificativi includono ad esempio, senza essere ad essi limitati: isosorbide dimetiletere, polietilenglicole (qualità PEG 300, 400, 600, 3000, 4000, 6000 e 8000) e propilenglicole (PG).

[000140] Il tecnico esperto comprenderà che nella presente invenzione è possibile utilizzare qualsiasi formulazione comprendente un dosaggio

sufficiente di oppioide solubilizzato in un vettore liquido adatto per la somministrazione ad un soggetto e per l'uso in un dispositivo osmotico. In una forma di realizzazione esemplificativa della presente invenzione, il vettore liquido è PG, Solutol, Cremophor EL o una loro combinazione.

[000141] La formulazione liquida secondo la presente invenzione può anche comprendere, ad esempio, eccipienti aggiuntivi come ad esempio un antiossidante, un esaltatore di permeazione e affini. Gli antiossidanti possono essere inseriti per rallentare o annullare efficacemente la velocità di ossidazione di qualsiasi materiale autossidabile presente nella capsula. Antiossidanti rappresentativi possono comprendere un componente scelto dal gruppo costituito da acido ascorbico, alfa-tocoferolo; ascorbil palmitato, ascorbati, isoascorbati, idrossianisolo butilato, idrossitoluene butilano, acido nordiidroguaiaretico, esteri di essenza di aglio comprendenti almeno 3 atomi di carbonio comprendenti un componente scelto dal gruppo costituito da propil gallato, ottil gallato, decil gallato, decil gallato, 6-etossi-2,2,4-trimetil-1,2-diidro-guinolina; N-acetil-2,6-di-t-butil-p-amminofenolo; butiltirosina; 3-terz-

butil-4-idrossianisolo; 2-terz-butil-4-idrossianisolo; 4-cloro-2,6-diterz-butil fenolo; 2,6-diterz-butil-p-metossi fenolo; 2,6-diterz-butil-p-cresolo; antiossidanti polimerici; triidrossibutirro-fenone, sali fisiologicamente accettabili di acido ascorbico, acido eritorbico e ascorbil acetato; ascorbato di calcio; ascorbato di calcio; bisulfito di sodio; e affini. La quantità di antiossidante utilizzato per i presenti scopi, ad esempio, può essere pari a da circa 0,001 % a 25 % del peso totale della composizione presente nel cavo interno. Antiossidanti sono noti nell'arte antecedente nei brevetti US n. 2,707,154; 3,573,936; 3,637,772; 4,038,434; 4,186,465 e 4,559,237, ognuno dei quali è qui incorporato per riferimento nella sua interezza per tutti gli scopi.

[000142] La formulazione liquida secondo l'invenzione può comprendere esaltatori di assorbimento che facilitano l'assorbimento del farmaco nell'ambiente d'uso. Tali esaltatori possono aprire ad esempio le cosiddette "giunzioni strette" nel tratto gastrointestinale o modificare l'effetto di componenti cellulari, come ad esempio una p-glicoproteina e simile. Esaltatori adatti

possono includere sali di metalli alcalini di acido salicilico, come ad esempio salicilato di sodio, di acido caprilico o caprico, come ad esempio, caprilato di sodio o caprato di sodio, e composti affini. Esaltatori possono includere, ad esempio, i sali biliari, come ad esempio sodio deossicolato. Vari modulatori di p-glicoproteina sono descritti nel brevetto US n. 5,112,817 e 5,643,909. Svariati altri composti di esaltazione dell'assorbimento e materiali sono descritti nel brevetto US n. 5,824,638. Esaltatori possono essere utilizzati o da soli o come miscele in combinazione con altri esaltatori.

[000143] In certe forme di realizzazione, le sostanze della presente invenzione sono somministrate come formulazione autoemulsionante. Come gli altri vettori liquidi, il surfattante agisce impedendo l'aggregazione, riducendo la tensione interfacciale fra i costituenti, incrementando il flusso libero dei costituenti e diminuendo l'incidenza della ritenzione dei costituenti nella forma di dosaggio. La formulazione per emulsione di questa invenzione comprende un surfattante che provoca l'emulsificazione. Oltre ai surfattanti elencati

sopra, surfattanti esemplificativi possono anche includere, ad esempio, un componente scelto dal gruppo costituito da olio di ricino polioossietilenato comprendente ossido di etilene nella concentrazione da 9 a 15 moli, sorbitano monopalmitato polioossietilenato, mono e tristearato comprendente 20 moli di ossido di etilene, sorbitano monostearato polioossietilenato comprendente 4 moli di ossido di etilene, sorbitano trioleato polioossietilenato comprendente 20 moli di ossido di etilene, polioossietilene lauril etere, acido stearico polioossietilenato comprendente da 40 a 50 moli di ossido di etilene, alcol stearilico polissoetilenato comprendente 2 moli di ossido di etilene e alcol oleilico polioossietilenato comprendente 2 moli di ossido di etilene. I surfattanti possono essere reperiti presso Atlas Chemical Industries.

[000144] Le formulazioni emulsionate con farmaco della presente invenzione possono comprendere inizialmente un olio e un surfattante non ionico. La fase oleosa dell'emulsione comprende qualsiasi olio accettabile farmaceuticamente che non sia immiscibile con acqua. L'olio può essere un liquido commestibile come ad esempio un estere non

polare di un acido grasso insaturo, derivati di tali esteri, o miscele di tali esteri. L'olio può essere di origine vegetale, minerale, animale o marina. Esempi di oli non tossici possono anche includere, ad esempio, in aggiunta ai surfattanti elencati sopra, un componente scelto dal gruppo costituito da olio di arachidi, olio di semi di cotone, olio di sesamo, olio di granoturco, olio di mandorle, olio minerale, olio di ricino, olio di noce di cocco, olio di palma, burro cacao, zafferanone, una miscela di mono- e digliceridi con da 16 a 18 atomi di carbonio, acidi grassi insaturi, trigliceridi frazionati derivati da olio di noce di cocco, trigliceridi liquidi frazionati derivati da acidi grassi a catena corta con da 10 a 15 atomi di carbonio, monogliceridi acetilati, digliceridi acetilati, trigliceridi acetilati, oleina, nota anche come trioleato di glicerale, palmitina, nota come gliceril tripalmitato, staerina nota anche come gliceril tristearato, esilestere di acido laurico, estere oleilico di acido oleico, gliceridi etossilati glicolizzati di oli naturali, acidi grassi ramificati con 13 molecole di ossido di etilene, e decilestere di acido oleico. La concentrazione di olio, o di

derivato di olio nella formulazione dell'emulsione può andare da circa 1 % in peso a circa 40 % in peso, con la percentuale in peso di tutti i costituenti nella preparazione dell'emulsione pari a 100 %. Gli oli sono divulgati in Pharmaceutical Sciences di Remington, 17esima edizione, pagg. 403-405 (1985) pubblicata da Mark Publishing Co., in Encyclopedia of Chemistry, di Van Nostrand Rheinhold, quarta edizione, pagg. 644-645, (1984), pubblicata da Van Nostrand Rheinhold Col; e nel brevetto US n. 4,259,323.

[000145] La quantità di oppioide incorporata nelle forme di dosaggio della presente invenzione va generalmente da circa 10 % a circa 90 % in peso della composizione a seconda dell'indicazione terapeutica e del periodo di somministrazione desiderato, ad esempio ogni 12 ore, ogni 24 ore, e così via. A seconda della dose di oppioide che si desidera sia somministrata, si possono somministrare una o più delle forme di dosaggio.

[000146] Le forme di dosaggio osmotico della presente invenzione possono possedere due forme distinte, una forma di capsula morbida (mostrata in figura 3) e una forma di capsula dura (mostrata in figura 4.). La capsula morbida, nell'uso che se ne

fa nella presente invenzione, nella sua forma finale comprende preferibilmente un solo pezzo. La capsula monopezzo presenta una struttura sigillata in cui è incapsulata la formulazione di farmaco. La capsula può essere prodotta tramite vari processi che includono il processo a piastra, il processo a matrice rotante, il processo a matrice dotata di moto alternato, e il processo continuo. Un esempio del processo a piastra è il seguente. Il processo a piastra utilizza una serie di stampi. Un foglio caldo di un materiale formante lamina di capsula preparato viene steso sullo stampo inferiore, con la formulazione che viene versata sopra. Un secondo foglio del materiale formante lamina viene posto sopra la formulazione, dopo di che segue l'apposizione dello stampo di sommità. L'insieme di stampaggio viene posto sotto una pressa applicando pressione, con o senza calore, per formare una capsula unitaria. Le capsule vengono lavate con un solvente per rimuovere la formulazione di agente in eccesso dall'esterno della capsula, e la capsula essiccata all'aria viene incapsulata con una parete semipermeabile. Il processo a matrice rotante utilizza due pellicole continue di materiale formante lamina di capsula che vengono fatte

convergere fra una coppia di matrici in rotazione e un cuneo iniettore. Il processo provvede a riempire e sigillare la capsula in operazioni duali e coincidenti. In questo processo, i fogli di materiale formante lamina di capsula vengono alimentati su rulli di guida per poi farli cadere fra l'iniettore a cuneo e i cilindri della matrice.

[000147] La formulazione di agente da incapsulare fluisce per gravità in una pompa ad effetto positivo. La pompa dosa la formulazione di agente attraverso l'iniettore a cuneo e nei fogli compressi fra i cilindri della matrice. Il fondo del cuneo contiene piccoli orifizi allineati con le tasche di matrice dei cilindri della matrice. La capsula è all'incirca mezza sigillata quando la pressione della formulazione di agente pompata costringe i fogli ad entrare nelle tasche della matrice, operazione nella quale le capsule vengono simultaneamente riempite, sagomate, chiuse ermeticamente e tagliate dai fogli del materiale formante lamina. Si ottiene la sigillatura della capsula tramite pressione meccanica esercitata sui cilindri della matrice e tramite riscaldamento dei fogli di materiale formante lamina da parte del cuneo. Dopo la loro fabbricazione, le capsule

riempite con formulazione di agente vengono essiccate in presenza di aria a convezione forzata, e una lamina semipermeabile vi viene incapsulata sopra.

[000148] IL processo a matrice dotata di movimento alternato produce capsule guidando due film di materiale formante lamina di capsula fra una coppia di matrici verticali. Quando si chiudono, aprono e richiudono le matrici operano come una piastra verticale continua che forma una successione di file di tasche attraverso il film. Le tasche vengono riempite con una formulazione secondo la presente invenzione, e quando le tasche si muovono attraverso le matrici, esse vengono sigillate, sagomate e tagliate dalla pellicola che avanza come capsule riempite con formulazione di agente. Una lamina incapsulante semipermeabile è poi utilizzata per completare la capsula, formandovi sopra uno strato di rivestimento. Il processo continuo è un sistema di fabbricazione che utilizza anche matrici rotanti, con la caratteristica aggiuntiva che il processo riesce ad introdurre agente attivo forma di polvere secca in una capsula morbida, oltre ad incapsulare liquidi. La capsula riempita del processo continuo viene

incapsulata con un materiale polimerico semipermeabile a dare la capsula. Procedure per fabbricare capsule morbide sono divulgate nei brevetti US n. 4,627,850 e US n. 6,419,952.

[000149] Le forme di dosaggio della presente invenzione possono essere prodotte anche da una composizione stampabile ad iniezione tramite una tecnica di stampaggio ad iniezione. Le composizioni stampabili ad iniezione rese disponibili per lo stampaggio ad iniezione nella membrana semipermeabile comprendono un polimero termoplastico, oppure le composizioni comprendono una miscela di polimeri termoplastici e ingredienti facoltativi per lo stampaggio ad iniezione. Il polimero termoplastico che può essere utilizzato per lo scopo presente comprende polimeri che hanno un basso punto di rammollimento, ad esempio inferiore a 200°C, preferibilmente rientrante nell'intervallo da 40°C a 180°C. I polimeri sono preferibilmente resine sintetiche, resine polimerizzate per addizione, come ad esempio poliammidi, resine ottenute da diepossidi e da alcanolammine primarie, resine di glicerina e anidridi ftaliche, polimetano, resine poliviniliche, resine polimeriche con ruppi

carbossile o carbossammide liberi in posizione terminale o esterificati, ad esempio con acido acrilico, ammido acrilico o esteri di acido acrilico, policaprolattone e suoi copolimeri con dilattide, diglicolide, valerolattone e decalattone, una composizione di resina comprendente policaprolattone e ossido di polialchilene, e una composizione di resina comprendente policaprolattone, un ossido di polialchilene come ad esempio ossido di polietilene, poli(cellulosa) come ad esempio poli(idrossipropilmetilcellulosa), poli(idrossietilmetilcellulosa) e poli(idrossipropilcellulosa). La composizione formante membrana può comprendere ingredienti di formazione di membrana facoltativi come ad esempio polietilenglicole, talco, polivinilalcol, lattosio o polivinilpirrolidone. Le composizioni per formare una composizione polimerica per stampaggio ad iniezione possono comprendere 100 % di polimero termoplastico. La composizione in un'altra forma di realizzazione comprende da 10 % a 99 % di un polimero termoplastico e da 1 % a 90 % di un polimero differente con il totale che è pari a 100 %. L'invenzione rende disponibile anche una

composizione di polimero termoplastico comprendente da 1 % a 98 % di un primo polimero termoplastico, da 1 % a 90 % di un secondo polimero differente e da 1 a 90 % di un terzo polimero differente con la somma di tutti i polimeri che è uguale a 100%.

[000150] Composizioni rappresentative comprendono da 20 a 90 % di policaprolattone termoplastico e da 10 % a 80 % di poli(ossido di alchilene); una composizione comprendente da 20 a 90 % di policaprolattone e da 10 % a 60 % di poli(ossido di etilene) con gli ingredienti che sono pari a 100 %; una composizione comprendente da 10 % a 97 % di policaprolattone, da 10 % a 97 % di poli(ossido di alchilene), e da 1 % a 97 % di poli(etilenglicole) con la somma degli ingredienti che fa 100 %; una composizione comprendente da 20 a 90 % di policaprolattone e da 10 % a 80 % di poli(idrossipropilcellulosa), con la somma di tutti gli ingredienti che fa 100 %; e una composizione comprendente da 1 % a 90 % di policaprolattone, da 1 % a 90 % di poli(ossido di etilene), da 1% a 90 % di poli(idrossipropilcellulosa) e da 1 % a 90 % di poli(etilenglicole), con la somma di tutti gli ingredienti che fa 100 %. Le percentuali indicate sono percentuali in peso, % in peso.

[000151] In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, una composizione per la formazione di una membrana tramite stampaggio ad iniezione può essere preparata miscelando una composizione comprendente 63 % in peso di un policaprolattone, 27 % in peso di ossido di polietilene e 10 % in peso di polietilenglicole in un'apparecchiatura di miscelazione convenzionale, come ad esempio un miscelatore Moriyama™ ad una temperatura da 65°C a 95 °C, con gli ingredienti aggiunti al miscelatore nella seguente sequenza di addizione, policaprolattone, ossido di polietilene e polietilenglicole. In un esempio, tutti gli ingredienti vengono miscelati per 135 minuti ad una velocità del rotore da 10 a 20 giri al minuto. Poi, la miscela viene alimentata ad un estrusore Baker Perkins Kneader™ ad una temperatura da 80°C a 90°C, ad una velocità della pompa di 10 giri al minuto e una velocità della vite di 22 giri al minuto, per poi essere raffreddata ad una temperatura da 10°C a 12°C, per raggiungere una temperatura uniforme. Poi, la composizione estrusa raffreddata viene alimentata ad un pellettizzatore Albe, convertita in pellet a 250°C, dotati di una lunghezza di 5 mm. I pellet vengono poi alimentati in una macchina per

stampaggio ad iniezione, un Arburg Allrounder™ ad una temperatura da 200°F a 350 °F (da 93°C a 177 °C), riscaldandoli a dare una composizione polimerica fusa, e la composizione polimerica liquida viene forzata in una cavità dello stampo ad alta pressione e velocità fino a che lo stampo stesso è riempito e la composizione comprendente i polimeri solidificata in una forma prescelta. I parametri per lo stampaggio ad iniezione si riferiscono ad una temperatura di fascia attraverso le zone da 1 a 5 del cilindro da 195 °F (91 °C) a 375 °F (191°C), una pressione di stampaggio ad iniezione di 1818 bar, una velocità di 55 cm<sup>3</sup>/s e una temperatura dello stampo di 75°C. Le composizioni di stampaggio ad iniezione e le procedure di stampaggio ad iniezione sono divulgate nel brevetto US n. 5,614,578.

[000152] In alternativa, la capsula può essere prodotta convenientemente in due parti, con una parte (il "cappuccio") che scorre sopra e incappuccia l'altra parte (il "corpo") fintanto che la capsula è deformabile sotto le forze esercitate dallo strato espandibile e forma una chiusura ermetica che impedisce la fuoriuscita del liquido, la formulazione di agente attivo, dalla zona

compresa fra le porzioni interagenti in modo telescopico del corpo e del cappuccio. Le due parti circondano completamente e incapsulano lo spazio interno che contiene il liquido, la formulazione di agente attivo, che può contenere additivi utili. Le due parti possono essere assemblate una volta che il corpo è riempito con una formulazione prescelta. L'assemblaggio può essere effettuato facendo scorrere o interagire in modo telescopico la sezione di cappuccio sulla sezione di corpo, e sigillando il cappuccio e il corpo, circondando così completamente e incapsulando la formulazione di agente attivo.

[000153] Le capsule morbide hanno tipicamente uno spessore di parete maggiore dello spessore di parete di capsule dure. Ad esempio, le capsule morbide possono avere uno spessore di parete, ad esempio, dell'ordine dei 10-40 millesimi di pollice, un valore pari a circa 20 millesimi di pollice essendo un valore tipico, mentre capsule dure possono, ad esempio, avere uno spessore di parete dell'ordine dei 2-6 millesimi di pollice, un valore pari a circa 4 millesimi di pollice essendo un valore tipico.

[000154] In una forma di realizzazione del

sistema di dosaggio, una capsula morbida può avere una struttura unitaria e può essere circondata da uno strato idroattivato asimmetrico come strato espandibile. Lo strato espandibile sarà generalmente asimmetrico e avrà una porzione più spessa distante dall'orifizio di uscita. Quando lo strato idroattivato si imbibisce e/o assorbe fluido esterno, esso si espande e applica una pressione di spinta contro la parete della capsula e contro lo strato barriera facoltativo e costringe la formulazione di agente attivo a fuoriuscire passando per l'orifizio di uscita. La presenza di uno strato asimmetrico serve ad assicurare che la dose massima di agente venga erogata dalla forma di dosaggio, quando la sezione più spessa dello strato distante dal passaggio si gonfia e si muove verso l'orifizio.

[000155] In un'altra configurazione ancora, lo strato espandibile può essere formato in sezioni discrete che non abbracciano interamente una capsula facoltativamente rivestita con strato barriera. Lo strato espandibile può essere un singolo elemento che è formato per adattarsi alla forma della capsula in corrispondenza dell'area di contatto. Lo strato espandibile può essere

opportunamente fabbricato tramite pastigliatura a formare una superficie concava che è complementare alla superficie esterna della capsula rivestita da barriera.

[000156] Un utensile appropriato come ad esempio un punzone convesso in una pressa per pastigliatura convenzionale può fornire la forma complementare necessaria per lo strato espandibile. In questo caso, lo strato espandibile è granulato e compresso, piuttosto che formato sotto forma di rivestimento. I metodi di formazione di uno strato espandibile tramite pastigliatura sono ben noti, essendo stati descritti ad esempio nei brevetti US n. 4,915,949; 5,126,142; 5,660,861; 5,633,011; 5,190,765; 5,252,338; 5,620,705; 4,931,285; 5,006,346; 5,024,842 e 5,160,743.

[000157] In alcune forme di realizzazione uno strato barriera può essere per prima cosa formato come rivestimento su di una capsula, dopo di che lo strato espandibile, creato per pastigliatura, viene attaccato alla capsula rivestita dalla barriera con un adesivo biologicamente compatibile. Adesivi adatti includono, ad esempio, pasta di amido, soluzione acquosa di gelatina, soluzione acquosa di gelatina/glicerina, adesivi a base di acrilato-

vinilacetato come ad esempio adesivi Duro-Tak (National Starch and Chemical Company), soluzioni acquose di polimeri idrofili solubili in acqua come ad esempio idrossipropilmetilcellulosa, idrossimetilcellulosa, idrossietilcellulosa e affini. Tale forma di dosaggio intermedio può essere poi rivestita con uno strato semipermeabile. L'orifizio di uscita è formato nel lato o nell'estremità della capsula opposta alla sezione di strato espandibile. Quando lo strato espandibile si imbibisce di fluido, esso si gonfia. Poichè è costretto dallo strato semipermeabile, man mano che si espande comprime la capsula rivestita dalla barriera e spreme il liquido, la formulazione di agente attivo, dall'interno della capsula nell'ambiente d'uso.

[000158] Le capsule dure sono tipicamente composte da due parti, un cappuccio e un corpo, che sono accoppiate una volta che il corpo più grande è riempito con una formulazione preselezionata appropriata. Questo può essere attuato facendo scivolare o inserendo in modo telescopico la sezione di cappuccio sulla sezione di corpo, circondando in questo modo completamente e incapsulando la formulazione di agente utile.

Capsule dure possono essere formate, ad esempio, immergendo stampi di acciaio inossidabile in un bagno contenente una soluzione di un materiale formante lamina di capsula per far sì che il materiale rivesta lo stampo. Poi, gli stampi vengono ritirati, raffreddati ed essiccati in corrente d'aria. La capsula viene estratta dallo stampo e rifinita per fornire un componente di lamina con un cavo interno. Il cappuccio di impegno che chiude in modo telescopico il corpo di ricezione della formulazione viene formato in modo simile. Poi, la capsula chiusa e riempita può essere incapsulata con una lamina semipermeabile. La lamina semipermeabile può essere applicata a parti di capsula prima o dopo le parti che vengono unite a dare la capsula finale. In un'altra forma di realizzazione, le capsule dure possono essere formate grazie al fatto che ogni parte presenta anelli di bloccaggio abbinati in prossimità della loro estremità aperta che permettono di unire fra loro e bloccare insieme il cappuccio e il corpo sovrapposti una volta completato il riempimento con la formulazione. In questa forma di realizzazione, una coppia di anelli di bloccaggio abbinati sono formati nella porzione di cappuccio e nella

porzione di corpo, e questi anelli forniscono i mezzi di bloccaggio per tenere insieme in modo sicuro la capsula. La capsula può essere riempita manualmente con la formulazione, oppure può essere riempita a macchina con la formulazione. Nella fabbricazione finale, la capsula dura viene incapsulata con una lamina semipermeabile permeabile al passaggio di fluido e sostanzialmente impermeabile al passaggio di agente utile. Metodi per formare forme di dosaggio a cappuccio duro sono descritti nei brevetti US n. 6,174,547. n. 6,596,314, 6,149,952 e 6,174,147.

[000159] Le capsule dure e morbide possono comprendere, ad esempio, gelatina: gelatina avente una viscosità da 15 a 30 millipoise e una resistenza bloom fino a 150 grammi; gelatina avente un grado bloom da 160 a 250; una composizione comprendente gelatina, glicerina, acqua e diossido di titanio; una composizione comprendente gelatina, eritrosina, ossido di ferro e diossido di titanio; una composizione comprendente gelatina, glicerina, sorbitolo, sorbato di potassio e diossido di titanio; una composizione comprendente gelatina, glicerina di acacia e acqua; e affini. Materiali utili per formare membrana di capsule sono noti nel

brevetto US n. 4,627,850; e nel brevetto 4,663,148. In alternativa, le capsule possono essere formate a partire da materiali diversi dalla gelatina (vedi ad esempio i prodotti della BioProgres Plc).

[00160] Le capsule possono essere rese tipicamente disponibili in dimensioni da circa 3 a circa 22 minim (l'equivalente di un minim essendo 0,0616 ml) e nelle forme ovale, oblunga o altre. Esse possono essere rese disponibili in forma standard e svariate dimensioni standard, convenzionalmente indicate come (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4), e (5). Il numero maggiore corrisponde alla dimensione più piccola. Ugualmente è possibile utilizzare forme non standard. In entrambi i casi, cioè sia capsule morbide che capsule dure, si possono predisporre forme e dimensioni non convenzionali se una particolare applicazione lo richiede.

[000161] I dispositivi osmotici della presente invenzione possono comprendere una membrana semipermeabile permeabile al passaggio di fluido biologico esterno e sostanzialmente impermeabile al passaggio di formulazione di oppioidi. Le composizioni selettivamente permeabili utilizzate per formare la membrana sono essenzialmente non

erodibili e sono insolubili in fluidi biologici durante la vita del sistema osmotico. La membrana semipermeabile comprende una composizione che non ha effetti negativi sull'ospite, la formulazione di oppioidi, un osmopolimero, un osmagente e affini. Materiali utili nella formazione di una membrana semipermeabile sono divulgati in altri punti della presente descrizione.

[000162] La membrana semipermeabile può anche comprendere un agente di regolazione del flusso. Materiali utili come agenti di regolazione del flusso sono divulgati in altri punti della presente descrizione. Altri materiali che possono essere utilizzati per formare la membrana semipermeabile per impartire flessibilità e proprietà di allungamento alla membrana semipermeabile sono anch'essi divulgati in altri punti della presente descrizione.

[000163] La membrana semipermeabile circonda e forma uno scomparto che contiene uno o una pluralità di strati, uno dei quali è uno strato espandibile che in alcune forme di realizzazione può contenere agenti osmotici. La composizione di tali strati espandibili è divulgata in altri punti della presente descrizione.

[00164] In certe forme di realizzazione solide e liquide, le forme di dosaggio possono anche comprendere uno strato barriera. Lo strato barriera, in certe forme di realizzazioni, è deformabile sotto l'effetto della pressione esercitata dallo strato espandibile e sarà impermeabile (o meno permeabile) a fluidi e materiali che possono essere presenti nello strato espandibile, nella formulazione di agente attivo liquida e nell'ambiente d'uso, durante il rilascio della formulazione di agente attivo. E' possibile ammettere un certo grado di permeabilità dello strato barriera se la velocità di rilascio non viene penalizzata con effetti negativi. Tuttavia, si preferisce che lo strato barriera non possa trasportare completamente attraverso di esso fluidi e materiali nella forma di dosaggio e nell'ambiente d'uso durante il periodo di rilascio dell'agente attivo. Lo strato barriera può essere deformabile da forze applicate dallo strato espandibile in modo da permettere la compressione della capsula e forzare il liquido, la formulazione di agente attivo, ad uscire dall'orifizio di uscita. In alcune forme di realizzazione, lo strato barriera sarà deformabile in misura tale da creare una

tenuta fra lo strato espandibile e lo strato semipermeabile nell'area in cui si forma l'orifizio di uscita. In tale modo, lo strato barriera si deformerà o fluirà in misura limitata a sigillare le aree inizialmente esposte dello strato espandibile e dello strato semipermeabile quando l'orifizio di uscita viene formato, ad esempio tramite foratura con trapano o un'operazione simile, oppure durante gli stadi operativi iniziali. Quando è sigillato, l'unica via per la permeabile del liquido nello strato espandibile passa attraverso lo strato semipermeabile, e non sussiste retroflusso di fluido nello strato espandibile attraverso l'orifizio di uscita.

[000165] Materiali adatti per formare lo strato barriera possono includere, ad esempio, polietilene, polistirene, copolimeri etilene-vinil acetato, policaprolattone e elastomeri di poliestere Hytrel™ (Du Pont), acetato di cellulosa, pseudolattice di acetato di cellulosa (quale quello descritto nel brevetto US n. 5,024,842), propionato di acetato di cellulosa, butirrato di acetato di cellulosa, etilcellulosa, pseudolattice di etilcellulosa (quale ad esempio Surelease™ fornito da 10 Colorcon, West Point, PA., o Aquacoat™,

fornito da FMC Corporation, Philadelphia, Pa.), nitrocellulosa, acido polilattico, acido poliglicolico, copolimeri polilattide glicolide, collagene, alcol polivinilico, polivinilacetato polietilene vinilacetato, polietilene tereftalato, polibutadiene-stirene, poliisobutilene, copolimero poliisobutilene-isoprene, polivinilcloruro, copolimero cloruro di polivinilidene-cloruro di vinile, copolimeri esteri di acido acrilico e di acido metacrilico, copolimeri di metilmetacrilato e etilacrilato, lattice di esteri di acrilato (come ad esempio Eudragit™ fornito da Rohm Pharma, Darmstadt, Germania), polipropilene, copolimeri di ossido di propilene e ossido di etilene, copolimeri a blocchi ossido di propilene-ossido di etilene, copolimero di alcol etilenevinilico, polisulfone, copolimero di etilene-vinilalcol, polixilileni, polialcossisilani, polidimetilsilossano, elastomeri di polietilenglicole-silicone, acrilici siliceni o poliesteri reticolati tramite irraggiamento elettromagnetico, resine acriliche, siliceni o poliesteri reticolati con calore, gomma butadiene-stirene e miscele dei materiali elencati.

[000166] Fra i materiali preferiti possiamo trovare inclusi acetato di cellulosa, copolimeri

esteri di acido acrilico e di acido metacrilico, copolimeri di metilmetacrilato e etilacrilato, e lattice di esteri di acrilato. Copolimeri preferiti possono includere poli(butilmetacrilato), (2-dimetilamminoetil)metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, 150.000 venduto con il marchio EUDRAGIT E; poli(etilacrilato, metilmetacrilato) 2:1, 800.000 venduto con il marchio EUDRAGIT NE 30D; poli(acido metacrilico, metilmetacrilato) 1:1, 135.000, venduto con il marchio EUDRAGIT L; poli(acido metacrilico, etilacrilato) 1:1, 250.000, venduto con il marchio EUDRAGIT L; poli(acido metacrilato, metilmetacrilato) 1:2, 135.000, venduto con il marchio EUDRAGIT S; poli(etilacrilato, metilmetacrilato, trimetilammonioetil metacrilato cloruro) 1:2:0,2, 150.000, venduto con il marchio EUDRAGIT RL; poli(etilacrilato, metilmetacrilato, trimetilammonioetil metacrilato cloruro), 1:2:0,1, 150.000 venduto come EUDRAGIT RS. In ogni caso, il rapporto x:y:z indica le proporzioni molari delle unità monomeriche e l'ultimo numero è il peso molecolare medio numerale del polimero. Particolarmente sono acetato di cellulosa contenente plastificanti, come ad esempio acetiltributilcitrato e copolimeri di etilacrilato e

metilmetilacrilato come ad esempio Eudragit NE.

[000167] I materiali elencati per l'uso come strato barriera possono essere formulati con plastificanti per rendere lo strato barriera opportunamente deformabile in maniera tale che la forza esercitata dallo strato espandibile farà collassare lo scomparto formato dallo strato barriera così da erogare il liquido, la formulazione di agente attivo. Esempi di plastificanti tipici sono i seguenti: alcol polivalente, triacetina, polietilenglicole, glicerolo, propilenglicole, esteri di acetato, triacetato di glicerolo, trietilcitrato, acetil trietilcitrato, gliceridi, monogliceridi acetilati, oli, olio minerale, olio di ricino e composti affini. I plastificanti possono essere aggiunti al materiale in quantità pari al 10-50 per cento in peso, percentuale riferita al peso del materiale.

[000168] I vari strati che formano lo strato barriera, lo strato espandibile e lo strato semipermeabile possono essere applicati tramite metodi convenzionali di rivestimento come ad esempio quelli descritti nel brevetto US n. 5,324,280. Sebbene lo strato barriera, lo strato espandibile e lo strato semipermeabile sono stati

illustrati e descritti per comodità come strati singoli, ognuno di tali strati può essere uno strato composto formato da numerosi strati. Ad esempio per particolari applicazioni può essere desiderabile rivestire la capsula con un singolo strato di materiale che facilita il rivestimento di un secondo strato avente le caratteristiche di permeabilità dello strato barriera. In tal caso, gli strati primo e secondo comprendono lo strato barriera. Considerazioni simili potrebbero valere per lo strato semipermeabile e lo strato espandibile.

[000169] L'orifizio di uscita può essere formato tramite foratura meccanica, foratura laser, erodendo un elemento erodibile, per estrazione, per dissoluzione, per rottura o facendo percolare un agente per la formazione di un passaggio dalla parete composita. L'orifizio di uscita può essere un poro formato facendo percolare sorbitolo, lattosio o un materiale affine da una membrana o strato come divulgato nel brevetto US n. 4,200,098. Questo brevetto divulga pori di porosità e dimensione controllata formati dissolvendo, estraendo o facendo percolare un materiale da una parete, come ad esempio sorbitolo da acetato di

cellulosa. Una forma preferita di perforazione con laser consiste nell'uso di un laser pulsato che rimuove in modo incrementale materiale dalla membrana composita fino alla profondità desiderata per formare l'orifizio di uscita.

[00170] Le figure 5A-5C illustrano un'altra forma di dosaggio esemplificativa, nota nell'arte e descritta nei brevetti US n. 5,534,263; 5,667,804 e 6,020,000. In breve, una vista in sezione trasversale di una forma di dosaggio 80 è mostrata prima dell'ingestione nel tratto gastrointestinale di figura 5A. La forma di dosaggio è costituita da una matrice di forma cilindrica 82 comprendente una sostanza secondo l'invenzione. Le estremità 84, 86 della matrice 82 sono preferibilmente di forma arrotondata e convessa per garantire facilità di ingestione. Fasce 88, 90 e 92 circondano concentricamente la matrice cilindrica e sono costituite da un materiale che è relativamente insolubile in un ambiente acquoso. Materiali adatti sono elencati nei brevetti indicati sopra e in altri punti della presente descrizione.

[000171] Dopo aver ingerito la forma di dosaggio 80, le regioni di matrice 82 fra le fasce 88, 90, 92 iniziano ad erodersi, come illustrato in

figura 5B. L'erosione della matrice avvia il rilascio delle sostanze dell'invenzione nell'ambiente fluidico del tratto gastrointestinale. Man mano che la forma di dosaggio prosegue il suo viaggio attraverso il tratto gastrointestinale, la matrice continua ad erodersi, come illustrato in figura 5C. Qui, l'erosione della matrice è progredita fino a un punto in cui la forma di dosaggio si rompe in tre pezzi, 94, 96, 98. L'erosione continuerà fino a che le porzioni di matrice di ognuno dei pezzi si saranno completamente erose. Le fasce 94, 96, 98 verranno successivamente espulse dal tratto gastrointestinale.

[000172] Nell'arte sono noti altri approcci per ottenere un rilascio prolungato di farmaci da altre forme di dosaggio orale. Ad esempio, sono noti sistemi di diffusione come ad esempio dispositivi a serbatoio e dispositivi a matrice, sistemi di dissoluzione come ad esempio sistemi di dissoluzione incapsulati (che includono, ad esempio, "piccole pillole a tempo") e sistemi di dissoluzione a matrice, sistemi combinati di diffusione/dissoluzione e sistemi a base di resina a scambio ionico, venendo divulgati in Remington's

Pharmaceutical Sciences, ed. 1990, pagg. 1682-1685.

Le forme di dosaggio che operano in accordo con questi altri approcci sono abbracciate dalla portata della presente divulgazione nella misura in cui le caratteristiche di rilascio del farmaco e/o le caratteristiche di concentrazione del plasma sanguigno riportate qui e nelle rivendicazioni descrivono quelle forme di dosaggio o letteralmente o in modo equivalente.

[000173] In altre forme di realizzazione dei metodi secondo l'invenzione, le forme di dosaggio a rilascio prolungato indicate possono essere protette dagli effetti dell'etanolo nel tratto gastrointestinale tramite l'uso di un rivestimento enterico. L'alcol, in particolare l'etanolo, tende ad essere assorbito nel tratto gastrointestinale superiore, in particolare nello stomaco. Di conseguenza, l'uso di un rivestimento enterico può mitigare gli effetti di alcol co-somministrato su di una forma di dosaggio a rilascio prolungato secondo l'invenzione ritardando il rilascio iniziale di farmaco nel tratto gastrointestinale superiore.

[000174] In una forma di realizzazione preferibile, il rivestimento enterico comprende un

polimero enterico. Preferibilmente, il polimero enterico dovrebbe dissolversi velocemente in etanolo, ma potrebbe gonfiarsi o dissolversi molto lentamente. Altri polimeri o materiali possono essere mischiati con il polimero enterico, nella misura in cui la loro aggiunta non compromette le prestazioni del rivestimento enterico in etanolo. In certe forme di realizzazione, il polimero o il materiale che possono essere miscelati con il polimero enterico possono essere scelti per aumentare le prestazioni del polimero enterico in soluzione alcolica acquosa. Ad esempio, in una forma di realizzazione, un polimero o materiale che presenta una ridotta o nulla gonfiabilità/solubilità in soluzione alcolica acquosa può essere vantaggiosamente miscelato con il polimero enterico. Un plastificante come ad esempio PEG6000 in una quantità pari a 1-20 %, può essere necessario per impedire la comparsa di fragilità. Polimeri enterici adatti per l'uso nell'invenzione comprendono ftalati di acetato di cellulosa, come ad esempio quelli prodotti da Eastman Chemical. In certe forme di realizzazione, polimeri enterici possono essere applicati a partire da sistemi solvente, come ad esempio

acetone o miscele acetone/etanolo, o da dispersioni acquose. In alcuni casi i rivestimenti gastroresistenti possono essere applicati utilizzando tecniche di stampaggio a compressione.

[000175] In altre forme di realizzazione della presente invenzione, polimeri non gastroresistenti possono essere utilizzati per rivestire le forme di dosaggio a rilascio prolungato e ridurre così la suscettibilità a calo della dose indotto da alcol, in particolare calo della dose indotto da etanolo. In una forma di realizzazione, si possono utilizzare Eudragit® RS100 e Eudragit® RL100. Secondo quanto riportato, questi polimeri sono insolubili in acqua e presentano una dissoluzione lenta in miscele etanolo/acqua. Secondo quanto riportato, offrono rispettivamente una bassa e moderata permeabilità all'acqua. Applicati ad una matrice per pastiglia a rilascio prolungato, ragionevolmente essi costituirebbero efficaci pellicole atte a limitare la velocità in acqua e in miscele etanolo/acqua. Tali strutture potrebbero operare in accordo con principi di rilascio controllato da diffusione. Queste pellicole vengono tipicamente applicate a partire da dispersioni acquose e sono formulate con un plastificante, come

ad esempio trietilcitrato, e un agente antiadesione, come ad esempio talco. In un'altra forma di realizzazione, si potrebbe utilizzare acetato di cellulosa con un contenuto di acetile pari a 24-28 %. Questo materiale, secondo quanto viene riportato, è solubile in acqua e meno solubile in miscele etanolo/acqua, riducendo così la probabilità di calo di dose quando una forma di dosaggio viene somministrata congiuntamente ad alcol, in particolare con etanolo. I polimeri non gastroresistenti possono essere rivestiti in soluzione o applicati utilizzando tecniche di stampaggio a compressione.

[000176] In una forma di realizzazione, la forma di dosaggio a rilascio prolungato dei metodi secondo l'invenzione può essere una forma di dosaggio a matrice. Una forma di dosaggio a matrice contiene tipicamente un componente di gelificazione, un eccipiente idrofobico per controllare l'iniziale effetto scoppio, farmaco e diluente. Tipicamente, il componente di gelificazione costituisce il 20-60 % in peso e l'eccipiente idrofobico costituisce il 5-20 % in peso, in riferimento al peso totale a secco della forma di dosaggio. Queste forme di dosaggio possono

essere prodotte utilizzando granulazione o miscelazione a secco e trasformazione per compressione in pastiglie. In alternativa, formulazioni potrebbero essere estruse allo stato di fuse a caldo in trecce che vengono poi tagliuzzate e introdotte in capsule, producendo così forme di dosaggio secondo la presente invenzione.

**[000177]** Componenti gelificanti adatti comprendono:

1. Miscele di diverse qualità di HPMC (K4M, K100, E5) per ottenere rigonfiamento e viscosità desiderati. HPMC è insolubile in etanolo e pertanto ci si aspetterebbe che rilasci più lentamente in alcool/acqua che non in acqua. HPC (Klucel® di Hercules-Aqualon) può essere aggiunta per ritardare la velocità di idratazione.

2. Miscele di diverse qualità di polietilenossido (Polyox® reperibile presso Dow Chemical). Polyox si rigonfia molto meno in etanolo/acqua che non in acqua. Qualità suggerite sono POLYOX WSR-205 NF, WSR-1105 NF, WSR N-12K NF, WSR N-60K NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF, WSR Coagulant NF.

Queste comprendono solitamente il 20-55% della

formulazione

3. NaCMC (sodio carbossimetilcellulosa) è insolubile in etanolo, perciò sarebbe probabilmente meno suscettibile a rilascio precipitoso in miscele di etanolo/acqua.

4. L'acido alginico è insolubile in etanolo, si rigonfia in acqua e pertanto ci si aspetterebbe che si rigonfi meno in etanolo/acqua.

5. Matrici di gomma xantorrea e gomma di guar.

6. Polivinilacool è indicato come solubile in acqua, ma insolubile in etanolo.

**[000178]** I seguenti eccipienti idrofobi per il controllo dell'effetto burst devono essere altrettanto o più efficaci in miscele di etanolo/acqua, in virtù della ridotta solubilità in etanolo:

1. MC (metilcellulosa, Methocel-A Premium® di Dow Chemical)

2. Glicerolo palmitostearato (Precirol® ATO-5, Gattefosse)

3. Glicerolo behenato (Compritol® 888-ATO, Gattefosse)

4. Calcio stearato

5. paraffine

6. oli vegetali e minerali

7. alcol alifatici
8. policaprolattone
9. PLGA
10. colofonia

**[000179]** In una forma di realizzazione, gli eccipienti idrofobi comprendono eccipienti idrofobi che hanno una temperatura di fusione superiore a o uguale a circa 55°C. Tali eccipienti idrofobi includono, ma senza limitazione, paraffina bianca, alcol stearilico, cera d'api, Lubritab® (olio vegetale), colofonia, cera carnauba e olio di ricino idrogenato.

**[000180]** Diluenti o cariche usate in formulazioni di matrice tipicamente non influiscono significativamente sul profilo di rilascio. Tuttavia è necessario operare con cura la scelta di tali eccipienti poiché in presenza di alcool i diluenti possono influire significativamente sul profilo di avvio e di rilascio delle matrici a rilascio controllato. In una forma di realizzazione, un diluente può essere selezionato utilmente in modo tale da avere una minore solubilità in soluzione alcolica acquosa che non in acqua in modo tale che l'idratazione del nucleo, e perciò la dissoluzione del farmaco, possa essere

limitata in ambienti di soluzione alcolica acquosa. In una forma di realizzazione preferibile, un diluente utile comprende mannitolo.

**[000181]** I seguenti eccipienti idrofobi sono meno preferiti per l'uso nella presente invenzione:

1. EC (etilcellulosa, di Dow Chemical) viene usata tipicamente, ma è solubile in etanolo.

2. Olio di ricino poliossile idrogenato 60.

**[000182]** I brevetti US n.ri 5,871,778 e 5,656,299 divulgano formulazioni di microsfeere a rilascio prolungato aventi una velocità di rilascio di ordine quasi pari a zero di componente attivo quando somministrate ad un paziente. I brevetti U.S. n.ri 5,654,008; 5,650,173; 5,770,231; 6,077,843; 6,368,632; e 5,965,168 divulgano composizioni di microparticelle a rilascio prolungato e il loro uso per il rilascio controllato di agenti attivi.

**[000183]** In un'altra forma di realizzazione, si possono usare perle osmotiche nella pratica della presente invenzione. L'oppioide può essere applicato tramite rivestimento Wurster su semi nonpareil o altri substrati aventi una sufficiente attività osmotica. Successivamente, un film semipermeabile viene depositato attraverso un altro

processo di rivestimento Wurster. Per quest'ultimo, il prodotto viene rimosso in corrispondenza di tempi o gradi di rivestimento variabili così da ottenere un'ampia distribuzione di spessori di rivestimento. Con l'idratazione, i sistemi sono attratti dall'acqua a causa dell'osmosi ed esplodono rilasciando il farmaco. Il tempo di esplosione dovrebbe essere proporzionale allo spessore di membrana su ciascuna perla. Tali perle, ivi incluse facoltativamente alcune senza rivestimento semipermeabile per agire come componente a rilascio immediato, possono essere caricate in capsule per formare una forma di realizzazione delle forme di dosaggio a rilascio prolungato della presente invenzione.

**[000184]** Se il caricamento di farmaco usando perle osmotiche è troppo limitante, allora si possono realizzare perle con tecniche di estrusione-sferonizzazione. Un vantaggio di questo approccio è che una maggiore quantità del farmaco può essere incorporata nella perla e vi è un processo di rivestimento in meno. Vettori preferiti per le tecniche di estrusione-sferonizzazione possono includere, ma senza limitazione PLGA R208, colofonia, e altri materiali ad alto peso

molecolare. Si possono usare anche altre tecniche di fabbricazione di perle, quale il rivestimento di nuclei non contenenti farmaco. Le perle contenenti farmaco possono essere rivestite, in alternativa, con film non semi-permeabili all'acqua e il rilascio sarebbe governato da una combinazione di diffusione e osmosi. In certe forme di realizzazione, agenti solidificanti e/o materiali idrofobi possono essere incorporati nella struttura di dosaggio a rilascio prolungato per impedire il rilascio precipitoso indotto da alcool. Agenti solidificanti preferiti e/o materiali idrofobi includono, ma senza limitazione, alcool grassi, paraffine, oli e materiali biodegradabili; più preferibilmente, tali materiali includono, ma senza limitazione, alcool stearilico, cera carnauba, olio di ricino idrogenato e colofonia.

**[000185]** In certe forme di realizzazione, si possono usare anche sistemi di ritenzione gastrica. Sistemi di ritenzione gastrica convenzionali ottengono la ritenzione gastrica in virtù delle loro dimensioni (ovvero più grandi dell'apertura pilorica) e densità (più leggeri del contenuto GI che permette il galleggiamento). I sistemi possono usare polimeri ivi inclusi ma senza limitazione

polietilenossido (Polyox), HPC, HPCM, Crosspovidone, CMC sodica, etilcellulosa, e simili. L'aggiunta di materiali o paraffine idrofobe può migliorare le prestazioni di tali materiali (che tendono a formare gel più deboli in soluzione alcolica acquosa e perciò possono fornire prestazioni insoddisfacenti). Tuttavia, i materiali idrofobi possono aumentare significativamente il rischio di dispiegamento di tale sistema di ritenzione gastrica più a valle dello stomaco.

**[000186]** Altri tipi di sistemi di ritenzione gastrica comprendono intelaiature rigide con porzioni di rilascio controllato attaccate e/o di pezzo. Queste intelaiature/o porzioni di rilascio controllato di pezzo sono preferibilmente costituite da materiali che sono relativamente insensibili alla soluzione alcolica acquosa in modo tale da mantenere le proprietà di ritenzione gastrica e di rilascio controllato.

**[000187]** Si apprezzerà che le forme di dosaggio e le strategie di formulazione qui descritte sono meramente esemplificative di una varietà di forme di dosaggio destinate a realizzare la somministrazione dell'una o più sostanze dell'invenzione. I tecnici del ramo farmaceutico

possono identificare altre strategie di formulazione che sarebbero adatte, in particolare poiché non tutte le strategie di formulazione funzioneranno necessariamente per tutti gli oppioidi. L'ottimizzazione entro le competenze di un tecnico del ramo può essere utile nella pratica della presente invenzione.

#### IV. Esempi

Esempio 1 - Compresa di idromorfone, sistema da 16 mg bistrato

**[000188]** Una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone dell'invenzione, progettata e conformata come un dispositivo di rilascio di farmaco osmotico è stata fabbricata nel modo seguente: in primo luogo è stata preparata una composizione farmaceutica. 8,98 kg di idromorfone cloridrato, 2,2 kg di povidone (polivinilpirrolidone) identificato come 29-32 e 67,06 kg di polietilenossido con peso molecolare medio di 200.000 sono stati aggiunti ad una vaschetta di granulatore a letto fluido. Successivamente, 6,0 kg di povidone (polivinilpirrolidone) identificato come K29-32 e avente un peso molecolare medio di 40.000 sono stati dissolti in 54,0 kg di acqua per preparare la

soluzione legante. I materiali secchi sono stati granulati in letto fluido mediante nebulizzazione con 18,0 kg di soluzione legante. Successivamente, il prodotto di granulazione umido è stato essiccato nel granulatore fino a raggiungere un contenuto di umidità accettabile e dimensionato usando un mulino equipaggiato con un vaglio di 7 mesh. Il prodotto di granulazione è stato poi trasferito in un miscelatore e miscelato con 16 g di idrossitoluene butilato come antiossidante e lubrificato con 0,20 kg di magnesio stearato.

**[000189]** Successivamente, è stata preparata una composizione di spinta nel modo seguente: 24,0 kg di cloruro di sodio e 0,32 kg di ossido di ferro nero sono stati dimensionati usando un Quadro Comil con un vaglio di 21 mesh. I materiali vagliati, 1,6 kg di idrossipropilmetil cellulosa identificata come 2910 e 51,44 kg di polietilenossido con un peso molecolare medio di approssimativamente 7.000.000 sono stati aggiunti ad una vaschetta di granulatore a letto fluido. Si è poi preparata una soluzione legante. Successivamente, 6,0 kg di idrossipropilmetil cellulosa identificata come 2910 e avente una viscosità media di 5 cps è stata dissolta in 54,0 kg di acqua per preparare la

soluzione legante. I materiali secchi sono stati granulati in letto fluido tramite nebulizzazione di 24,0 kg di soluzione legante. Successivamente, il prodotto di granulazione umido è stato essiccato nel granulatore fino ad un contenuto di umidità accettabile e dimensionato usando un mulino dotato di un vaglio di 0,094 pollici. Il prodotto di granulazione è stato poi trasferito in un miscelatore e miscelato con 40 g di idrossitoluene butilato come antiossidante e lubrificato con 0,20 kg di magnesio stearato.

**[000190]** Successivamente, la composizione farmaceutica idromorfone e la composizione di spinta sono state compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 150 mg della composizione farmaceutica idromorfone sono stati aggiunti nella cavità di stampo e precompressi, poi si sono aggiunti 130 mg della composizione di spinta e gli strati sono stati compressi in disposizioni bistrato di diametro 11/32'', concave standard.

**[000191]** Le disposizioni bistrato sono state rivestite con una parete semi-permeabile. La composizione di formazione di parete era costituita dal 99% di acetato di cellulosa identificato come 398-10 e avente un contenuto di acetile medio del

39,8% e, e dall'1% di polietilenglicole identificato come 3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete è stata dissolta in una miscela al 96% di acetone e al 4% di acqua per costituire una soluzione al 6% di solidi. La composizione di formazione di parete è stata nebulizzata sopra e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 30 mg di membrana non sono stati applicati su ciascuna compressa.

**[000192]** Un passaggio di uscita di 0,64 mm è stato perforato con laser attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del sistema di dosaggio. Il solvente residuo è stato rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse sono state essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

Esempio 2 - Studio di rilascio *in vivo* - idromorfone 16 mg

**[000193]** E' stata condotta una serie di esperimenti di dissoluzione usando le compresse di idromorfone dell'esempio 1 per valutare l'effetto dell'alcool sulle caratteristiche di rilascio *in*

*vitro* di forme di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone secondo l'invenzione che comprendono 16 mg di idromorfone come idromorfone HCl. Il rilascio di idromorfone cloridrato è stato misurato nell'arco di 24 ore in soluzioni acquose contenenti 0, 4, 20 e 40% di etanolo in volume usando un bagno di dissoluzione del tipo VII.

**[000194]** Compresse da 16 mg di idromorfone HCl secondo l'esempio 1 sono state usate per determinare la velocità di rilascio e i profili di rilascio cumulativo in etanolo allo 0%, 4%, 20% e 40%. I risultati relativi alla velocità di rilascio dal punto temporale di stabilità al mese 0 sono stati usati per le condizioni di etanolo allo 0% (acqua). Risultati per le condizioni di etanolo al 4%, 20% e 40% sono stati generati usando campioni supplementari dal punto di trazione di stabilità al mese 0. Le condizioni di velocità di rilascio erano le seguenti: apparecchio: USP tipo VII; mezzo: soluzioni acquose contenenti 0%, 4%, 20% e 40% di etanolo in volume; volume: 50 ml; temperatura:  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; punti temporali: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 e 24 ore.

**[000195]** Nota: sono state prese precauzioni per minimizzare l'evaporazione dei mezzi di velocità di

rilascio. Per i primi 6 intervalli e l'ultimo intervallo (2-12 ore e 24 ore), mezzi di velocità di rilascio sono stati aggiunti approssimativamente 30 minuti prima di ciascun intervallo e le provette di velocità di rilascio sono state estratte dal bagno di velocità di rilascio subito dopo il completamento di ciascun intervallo. Per gli intervalli 14, 16 e 18, i mezzi sono stati collocati nel bagno nello stesso momento cosicché le provette di velocità di rilascio si trovassero nel bagno per approssimativamente 6 ore e mezza.

**[000196]** I mezzi sono stati preparati nel modo seguente:

4% di etanolo in volume: un volume di 140 ml di etanolo puro (Sigma-Aldrich, 200 proof) è stato aggiunto a 3360 ml di acqua e miscelato bene.

20% di etanolo in volume: un volume di 700 ml di etanolo puro è stato aggiunto a 2800 ml di acqua e miscelato bene.

40% di etanolo in volume: un volume di 1400 ml di etanolo puro è stato aggiunto a 2800 ml di acqua e miscelato bene.

**[000197]** Campioni sono stati preparati nel modo seguente: soluzioni campione in etanolo al 4% e 20% sono state iniettate così com'erano dopo la

miscelazione. Uno studio rapido è stato effettuato per dimostrare la validità di questo approccio. Due standard preparati in acqua a concentrazioni diverse sono stati diluiti usando il 20% e il 40% di etanolo ed analizzati rispettivamente mediante HPLC, si sono valutati il recupero % e la forma del picco. Poiché si è osservato sdoppiamento del picco per i campioni in presenza di etanolo al 40% ma non nelle altre soluzioni campione, e le soluzioni campione in etanolo al 40% devono essere trattate ulteriormente mentre le soluzioni campione in 4% e 20% etanolo sono state iniettate così com'erano.

**[000198]** Per evitare lo sdoppiamento del picco, soluzioni campione in etanolo al 40% sono state preparate nel modo seguente: dopo il raffreddamento fino a temperatura ambiente, le soluzioni nelle provette di velocità di rilascio sono state regolate di nuovo fino a 50 ml con soluzione di etanolo al 40% e miscelate bene. Un volume di 2 ml di soluzione campione è stato poi aggiunto ad una fiala di scintillazione. La soluzione campione è stata fatta evaporare fino a secchezza usando un evaporatore a 45°C (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 Refrigerated Vapor Trap, OFP-400, Thermo Savant). Un volume di 2 ml di acqua è stato

aggiunto di nuovo alla fiala di scintillazione e miscelato bene. La soluzione campione è stata poi iniettata su HPLC.

**[000199]** Condizioni di HPLC

Colonna: Arian Inertsil Phenyl-3, 5mm  
4,6x150 mm

Fase mobile: 35% metanolo 65% tampone  
(0,1% fosfato di sodio),  
0,2% acido ottanosolfonico,  
sale sodico, pH = 2,2

Portata: 1,5 ml/min

Temperatura: 45°C

Volume di iniezione: 50 µl

Lunghezza d'onda: 280 nm

Tempo di esecuzione: 7 min

**[000200]** I risultati di questo test possono essere osservati nella figura 6. Per le forme di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone secondo l'invenzione, le varie soluzioni di etanolo non hanno causato rilascio precipitoso o rilascio incontrollato. Tuttavia, si è osservata una tendenza di velocità di rilascio crescente con l'aumentare della concentrazione di etanolo nei mezzi di dissoluzione. La velocità di rilascio

media era maggiore (approssimativamente 10% dell'indicazione di etichetta/h) nei mezzi al 40% di etanolo ed era invariata (approssimativamente 6%/h dell'indicazione di etichetta) nei mezzi al 4% di etanolo rispetto al controllo 0% (6% dell'indicazione di etichetta /h). Di conseguenza, il tempo per rilasciare il 90% del farmaco (T90) era invariato nei mezzi al 4% rispetto al controllo e maggiormente interessato nei mezzi al 40% come mostrato nella tabella 1. Anche per la condizione di etanolo al 40%, T90 era a 12h. Inoltre, vi è stato un impatto minimo sull'intervallo di tempo di rilascio cumulativo di 2 ore (tempo di avvio) per la compressa che riflette la mancanza di rilascio precipitoso attraverso tutte le concentrazioni di etanolo valutate.

**Tabella 1: sommario di attributi di rilascio in vitro in soluzioni di etanolo per compresse di idromorfone di 16 mg (dell'esempio 1)**

Idromorfone	Composizione di soluzione di etanolo/acqua (% v/v)			
	0% (controllo)	4%	20%	40%
T90 (h)	18	18	15	12
% cumulativa	<1	<1	<1	4

rilasciata a 2 ore (% indicazione di etichetta)				
Velocità di rilascio media (% indicazione di etichetta /h)	6	6	7	10
Velocità di rilascio media rispetto allo 0% di etanolo (%)	Riferimento	100	116	160

Esempio 3 - Studio di confronto di rilascio  
in vitro

**[000201]** A titolo di confronto, il rilascio di idromorfone cloridrato da capsule di Palladone XL® di 32 mg è stato valutato in vodka (27% v/v etanolo) e acqua usando un bagno di dissoluzione di tipo II, in confronto alle compresse di idromorfone dell'esempio 1.

**[000202]** I parametri di dissoluzione sono i seguenti: apparecchio di dissoluzione: unità di dissoluzione Varian VK7010 e VK8000 Autosampler; mezzo: acqua e vodka (Pavlova, 40% alcool/vol) rispettivamente; Volume: 900 ml; velocità di paletta: 50 rpm; volume di aspirazione: 5 ml; temperatura: 37 0,5°C; punti temporali: T=1, 2, 4,

6, 10, 14, 18 e 24 ore. Nota: i risultati del test hanno indicato che il contenuto di alcool per Pavlova è soltanto del 27%.

**[000203]** A causa dell'interferenza cromatografica della vodka, le soluzioni campione in vodka sono state fatte evaporare prima dell'analisi, le procedure dettagliate erano le seguenti: un volume di soluzione campione di 5 ml è stato aspirato usando l'autocampionatore in una provetta di test. Dopo aver raffreddato fino alla temperatura ambiente, un volume di soluzione campione di 2 ml è stato aggiunto ad una fiala di scintillazione. La soluzione campione è stata fatta evaporare fino a secchezza usando un evaporatore a 45°C (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 Refrigerated Vapor Trap, OFP-400, Thermo Savant). Un volume di 2 ml di acqua è stato di nuovo aggiunto alla fiala di scintillazione e miscelato a fondo. La soluzione campione è stata poi iniettata su HPLC. Soluzioni campione in acqua sono state raffreddate fino alla temperatura ambiente e iniettate in HPLC.

**[000204]** Le soluzioni campione in acqua sono state iniettate così com'erano, mentre le soluzioni campione in vodka sono state fatte evaporare e ricostituite di nuovo con acqua come parte della

preparazione campione. Un breve studio di convalida è stato condotto per mostrare che non vi era differenza tra due preparazioni campione. Per soluzioni campione in acqua, due standard a 100,04 e 180,07 mg/ml sono stati fatti evaporare fino a secchezza, si sono aggiunti di nuovo 2 ml di acqua separatamente miscelando bene con successiva analisi HPLC. Per soluzioni campione in vodka, uno standard a 250,13 mg/ml è stato diluito a 50,03 mg/ml con vodka in triplicato, fatto evaporare fino a secchezza, si sono aggiunti di nuovo 2 ml di acqua miscelando bene con successiva analisi HPLC. Il recupero è stato valutato per l'equivalenza tra due preparazioni campione.

**[000205]** Il volume di soluzione campione sia per acqua sia per vodka è stato misurato dopo 24 ore, e la velocità di evaporazione è stata calcolata mediante la seguente formula in base all'evaporazione lineare: velocità di evaporazione =  $(900 - \text{volume finale} - 8 \times 5) / 24 \text{ ore} \times 5 = 5 \text{ ml}$  per aspirazione per 8 punti temporali. L'evaporazione è stata corretta nei calcoli del profilo di dissoluzione. Il volume di aspirazione è stato verificato come esperimento separato sia in acqua sia in vodka in misurazioni in triplicato.

**[000206]** Le condizioni di HPLC erano le seguenti:

Colonna: Varian Inersil Phenyl-3,5  
mm, 4,6x150 mm

Fase mobile: 35% metanolo 65% tampone  
(0,1% fosfato di sodio, 0,2%  
acido ottanosolfonico, sale  
di sodio, pH = 2,2)

Portata: 1,5 ml/min

Temperatura: 45°C

Volume di iniezione: 100 ml

Lunghezza d'onda: 280 nm

Tempo di esecuzione: 6,5 min

**[000207]** Il volume di iniezione è stato aumentato fino a 100 ml a causa della bassa concentrazione delle soluzioni campione in punti temporali precedenti.

Quando esposto al 27% di etanolo, il Palladone XL ha rilasciato il 100% dell'indicazione di etichetta entro 2 ore in confronto al 21% dell'indicazione di etichetta come indicato nella tabella 2 e mostrato nella figura 7.

**Tabella 2: sommario di attributi di rilascio in vitro in soluzioni a base di etanolo per capsule di palladone XL di 32 mg**

Palladone XL	Composizioni in soluzione di etanolo/acqua (v/v)	
	0% (controllo)	27%
T90 (h)	>24	1
% cumulativa rilasciata a 2 ore (%indicazione di etichetta)	21	100

Esempio 4 - Compresse di idromorfone, sistema di 16 mg bistrato

**[000208]** Una forma di dosaggio a rilascio prolungato di idromorfone dell'invenzione adattata, progettata e conformata come dispositivo di somministrazione di farmaco osmotico è stata preparata come segue: dapprima si è preparata una composizione di farmaci. 8,98 kg di idromorfone cloridrato, 2,2 kg di povidone (polivinilpirrolidone) identificato come K29-32, e 67,06 kg di polietilenossido con peso molecolare medio di 200.000 sono stati aggiunti ad una vaschetta di granulatore a letto fluido. Successivamente, 6,0 kg di povidone (polivinilpirrolidone) identificato come K29-32 e

avente un peso molecolare medio pari a 40.000 sono stati dissolti in 54,0 kg di acqua per preparare la soluzione legante. I materiali secchi sono stati granulati in letto fluido tramite nebulizzazione con 18,0 kg di soluzione legante. Successivamente, il prodotto di granulazione umido è stato essiccato nel granulatore fino ad un contenuto di umidità accettabile, e dimensionato usando un mulino provvisto di un vaglio con mesh 7. Il prodotto di granulazione è stato poi trasferito in un miscelatore e miscelato con 16 g di idrossitoluene butilato come antiossidante e lubrificato con 0,20 kg di magnesio stearato.

**[000209]** Successivamente, una composizione di spinta è stata preparata nel modo seguente: 24,0 kg di cloruro di sodio e 0,32 kg di ossido di acciaio nero sono stati dimensionati usando un Quadro Comil con vaglio 21 mesh. I materiali vagliati, 1,6 kg di idrossipropilmetil cellulosa identificata come 2910, e 51,44 kg di polietilenossido con un peso molecolare medio di approssimativamente 7.000.000 sono stati aggiunti ad una vaschetta di granulatore a letto fluido. Successivamente è stata preparata una soluzione legante. Successivamente, 6,0 kg di idrossipropilmetil cellulosa identificata come 2910

e avente una viscosità media di 5 cps sono stati dissolti in 54,0 kg di acqua per preparare la soluzione legante. I materiali secchi sono stati granulati in letto fluido nebulizzando 24,0 kg di soluzione legante. Successivamente, il prodotto di granulazione è stato essiccato nel granulatore fino ad un contenuto di umidità accettabile, e dimensionato usando un mulino equipaggiato di un vaglio di 0,094 pollici. Il prodotto di granulazione è stato poi trasferito in un miscelatore e miscelato con 40 g di idrossitoluene butilato e lubrificato con 0,20 kg di magnesio stearato. Successivamente, la composizione farmaceutica idromorfone e la composizione di spinta sono state compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 150 mg della composizione farmaceutica idromorfone sono stati aggiunti nella cavità di stampo e pre-compresi, poi si sono aggiunti 130 mg della composizione di spinta e gli strati sono stati pressati in disposizioni bistrato, concave standard di diametro 11/32''.

**[000210]** Le disposizioni bistrato sono state rivestite con una parete semipermeabile. La composizione di formazione di parete comprendeva il 99% di acetato di cellulosa identificato come 398-

10 e avente un tenore di acetile medio del 39,8%, e 1% di polietilenglicole identificato come 3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete è stata dissolta in una miscela di acetone al 96% e acqua al 4% per costituire una soluzione di solidi al 6%. La composizione di formazione di parete è stata nebulizzata su e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 33 mg di membrana non sono stati applicati su ciascuna compressa.

Un passaggio di uscita di 0,64 mm è stato perforato con laser attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del sistema di dosaggio. Il solvente residuo è stato rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse sono state essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

**[000211]** Le compresse essiccate sono state poi rivestite con un rivestimento colorato e trasparente. Il rivestimento colorato giallo Opadry II è stato identificato come Y-30-12863-A. 14,4 kg del colore Opadry II giallo sono stati miscelati in 105,6 kg di acqua per formare una sospensione

colorata. La sospensione colorata è stata nebulizzata sopra e intorno alle compresse colorate in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 18 mg sono stati applicati su ciascuna compressa. Successivamente, una soluzione di rivestimento trasparente è stata preparata miscelando 2,4 kg di Opadry clear identificata YS-1-19025 in 45,6 kg di acqua. La soluzione trasparente è stata nebulizzata su e intorno alle compresse essiccate in una bassina di rivestimento fino ad approssimativamente 1,5 mg non sono stati applicati su ciascuna compressa.

**[000212]** Dopo il rivestimento a colori e trasparente, HM 16 è stato stampato su ciascuna compressa con un inchiostro nero a base acquosa Opacode identificato come NS-78-17715. La stampa è stata eseguita su di una stampante ad alimentazione a rampa.

Esempio 5 - Studio in vivo

**[000213]** Uno studio di Fase I è stato eseguito per valutare l'effetto dell'alcool sulla farmacocinetica delle compresse di idromorfone secondo l'esempio 3 in uno stato a digiuno e alimentato in soggetti umani.

**[000214]** Due gruppi di 24 maschi e femmine

adulti sani di età compresa tra 21 e 45 anni (inclusi) di peso pari ad almeno 70 kg e entro il 25% del peso normale per altezza e struttura corporea sono stati impiegati nello studio. Lo studio era uno studio a singolo centro, a dose singola, open-label, quattro trattamenti, quattro periodi, quattro sequenze controllato con crossover in due gruppi di soggetti.

**[000215]** Nel gruppo 1 ciascun soggetto ha ricevuto i seguenti trattamenti nello stato di digiuno:

trattamento A - compresse di idromorfone 16 mg secondo l'esempio 3 con 240 ml di succo d'arancia

trattamento B - compresse di idromorfone 16 mg secondo l'esempio 3 con 240 ml di 4% v/v alcool in succo d'arancia

trattamento C - compresse di idromorfone 16 mg secondo l'esempio 3 con 240 ml di 20% v/v alcool in succo d'arancia

trattamento D - compresse di idromorfone 16 mg secondo l'esempio 3 con 240 ml di 40% v/v alcool in succo d'arancia

Nel gruppo 2 ciascun soggetto ha ricevuto i seguenti trattamenti dopo una colazione standard:

trattamento E - compresse di idromorfone 16 mg

secondo l'esempio 3 con 240 ml di succo d'arancia

trattamento F - compresse di idromorfone 16 mg  
secondo l'esempio 3 con 240 ml di 4% v/v alcool in  
succo d'arancia

trattamento G - compresse di idromorfone 16 mg  
secondo l'esempio 3 con 240 ml di 20% v/v alcool in  
succo d'arancia

trattamento H - compresse di idromorfone 16 mg  
secondo l'esempio 3 con 240 ml di 40% v/v alcool in  
succo d'arancia

**[000216]** L'alcool nei trattamenti B, C, D, F, G e H è stato diluito con succo d'arancia e consumato in approssimativamente 30 minuti generalmente senza trangugiare. Per ciascun trattamento, il soggetto ha ricevuto circa 50 mg di naltrexone come antagonista oppioide iniziando circa 14 ore prima della somministrazione e due volte al giorno durante la somministrazione e per circa 48 ore dopo la somministrazione della dose. Vi è stato un periodo di washout di circa 6-14 giorni tra i periodi di trattamento, il periodo di washout iniziando circa 24 ore dopo la somministrazione della dose.

**[000217]** Durante ciascun trattamento, sono stati raccolti campioni di sangue da ciascun

soggetto per misurare la concentrazione plasmatici di idromorfone a circa 0 (pre-dose), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 27, 30, 36, 42, e 48 post-dose.

**[000218]** Campioni di plasma sono stati analizzati usando un metodo convalidato di spettrometria di massa tandem accoppiata a cromatografia liquida (LC/MS/MS) sviluppato presso CEDRA Corporation. Plasma umano contenente idromorfone e lo standard interno idromorfone D<sub>3</sub> è stato estratto con una soluzione di etil acetato/esano, e lo strato organico è stato rimosso e retro-estratto prima di essere fatto evaporare fino a secchezza. L'estratto è stato ricostituito, e un'aliquota è stata inietta in un SCIEX API 4000 LC/MS/MS equipaggiato con una colonna HPLC. Ioni positivi sono stati monitorati nella modalità di monitoraggio a reazione multipla (MRM).

**[000219]** Questo procedimento è stato convalidato con una concentrazione di idromorfone quantificabile minima di 0,05 ng/ml. Durante la convalida, curve di calibrazione per l'analita sono state costruite tracciando il rapporto di analita:standard interno *versus* concentrazioni note di analita. Una curva di calibrazione è stata costruita usando rapporti di area di picco (PAR)

degli standard di calibrazione applicando un algoritmo di regressione lineare ponderata  $1/\text{concentrazione}^2$ . La curva di calibrazione per idromorfone era lineare nell'intervallo tra 0,05 e 10,0 ng/ml.

**[000220]** I seguenti parametri farmacocinetici sono stati determinati in base alle concentrazioni plasmatiche dell'idromorfone:

$C_{\max}$  - concentrazioni plasmatiche osservate massime

$T_{\max}$  - tempo alla concentrazione massima

$k$  - la costante di velocità di eliminazione apparente è stata stimata mediante regressione lineare delle concentrazioni plasmatiche log-trasformate durante la fase di declino log-lineare terminale.

$T_{1/2}$  - valori di emivita apparenti ( $t/1/2$ ) sono stati calcolati come  $0,693/k$ .

$AUC_t$  - l'area sotto il profilo temporale di concentrazione plasmatica dall'ora 0 all'ultima concentrazione rilevabile nel momento  $t$  è stata determinata attraverso il procedimento trapezoidale lineare.

$AUC_{\infty}$  - il valore AUC estrapolato all'infinito è stato calcolato come somma di  $AUC_t$ , e l'area

estrapolata all'infinito calcolata per la concentrazione nel momento  $t$  ( $C_t$ ) diviso  $k$ .

**[000221]** Sia nei gruppi alimentati sia nei gruppi a digiuno, le concentrazioni erano prossime ad un limite di quantificazione in corrispondenza del primo punto temporale post dose a 2 ore; successivamente le concentrazioni plasmatiche sono aumentate lentamente in tutti e 4 i trattamenti. Ciascun gruppo aveva alcuni soggetti senza valori di concentrazioni per alcuni trattamenti (esclusi) o valori ridotti senza spiegazione chimica; questi soggetti con valori ridotti sono stati esclusi dall'analisi.  $T_{max}$  mediano era tra 12 e 16 ore. I valori  $C_{max}$  nei 3 trattamenti con alcool erano leggermente più elevati *versus* il valore nel trattamento con alcool allo 0% con rapporti di 117, 131 e 128% nei trattamenti con alcool al 4, 20 e 40%, rispettivamente, nello stato di digiuno. Nello stato alimentato i profili di concentrazione plasmatici di idromorfone erano simili per i 4 trattamenti e producevano come risultato rapporti di  $C_{max}$  inferiori rispetto allo stato di digiuno. I rapporti  $C_{max}$  non hanno mostrato nessuna relazione alla percentuale di alcool (114, 114 e 110% nei trattamenti con alcool al 4, 20 e 40%,

rispettivamente, *versus* trattamento con alcool allo 0%)

**[000222]** Valori AUC per i 3 trattamenti con alcool in relazione al trattamento con alcool allo 0% hanno soddisfatto i criteri di bioequivalenza dall'80 al 125% per l'intervallo di confidenza negli stati sia alimentato sia a digiuno. La figura 8 presenta il profilo di concentrazione media in seguito ai 4 trattamenti che sono stati somministrati nello stato di digiuno (gruppo 1). La tabella 3 riassume i parametri farmacocinetici. La figura 9 presenta il profilo di concentrazione media in seguito ai 4 trattamenti nel gruppo 2 in cui tutti i trattamenti sono stati somministrati dopo una colazione standard. La tabella 4 riassume i parametri PK.

**Tabella 3 Parametri farmacocinetici di idromorfone medi (SD) - Gruppo 1 digiuno**

	0% Alcool	4% Alcool	20% Alcool	40% Alcool
$C_{max}$ (ng/mL)	1,37 (0,32)	1,56 (0,39)	1,90 (0,66)	1,89 (0,85)
$T_{max}$ (h) [Media (Intervallo)]	16 (6-27)	12 (6-27)	12 (4-16)	12 (6-24)

$T_{1/2}$ (h)	12,4 (5,1)	12,6 (6,5)	12,4 (7,2)	11,1 (3,0)
$AUC_{inf}$	40,6 (11,0)	39,9 (14,1)	43,7 (12,1)	42,2 (13,2)
Rapporto-Media aritmetica (Intervallo)				
$C_{max}$	Ref	1,19 (0,8-1,7)	1,35 (0,7-2,4)	1,37 (0,7-2,5)
Rapporto- % Media geometrica (90% CI)				
$C_{max}$	Ref	116,70 (104,48- 130,36)	131,16 (117,01- 147,02)	128,31 (114,18- 144,17)
$AUC_{inf}$	Ref	96,83 (87,48- 107,19)	103,21 (92,93- 114,62)	101,65 (91,32- 113,13)

**Tabella 4 Parametri farmacocinetici di idromorfone medi (SD) - Gruppo 2 alimentato**

	0% Alcool	4% Alcool	20% Alcool	40% Alcool
$C_{max}$ (ng/mL)	1,42 (0,50)	1,64 (0,60)	1,52 (0,32)	1,56 (0,56)
$T_{max}$ (h) [Media (Intervallo)]	16 (6-27)	12 (8-24)	12 (6-24)	16 (6-27)
$T_{1/2}$ (h)	11,6 (5,1)	11,6 (4,9)	10,4 (3,9)	10,8 (4,8)
$AUC_{inf}$	37,1 (8,6)	36,7 (10,5)	36,6 (9,7)	34,8 (11,9)

Rapporto-Media aritmetica (Intervallo)				
C <sub>max</sub>	Ref	1,20 (0,7-1,8)	1,20 (0,8-1,9)	1,14 (0,6-2,0)
Rapporto- % Media geometrica (90% CI)				
C <sub>max</sub>	Ref	113,72 (99,97- 129,36)	114,36 (100,14- 130,61)	110,34 (97,08- 125,41)
AUC <sub>inf</sub>	Ref	94,72 (86,44- 103,79)	106,21 (96,63- 116,73)	94,09 (85,91- 103,04)

Esempio 6: confronto rapporti individuali: studio sull'alcool vs. studio sulla somministrazione in replicato

**[000223]** E' stato condotto uno studio per valutare la bioequivalenza tra lotti prodotti in due siti differenti (lotto A vs lotto B). Si trattava di una configurazione di studio in replicato a quattro periodi in cui ciascuno dei due lotti è stato somministrato in due diverse occasioni con washout tra i trattamenti per caratterizzare la variabilità farmacocinetica inter- e intra-soggetto della somministrazione in soggetti adulti.

**[000224]** I materiali farmacologici per il lotto A e il lotto B sono stati preparati come forme di

dosaggio a rilascio prolungato osmotiche orali secondo l'invenzione, generalmente secondo i procedimenti e le tecniche indicati negli esempi 1 e 2. Ciascun soggetto ha ricevuto due volte ciascuno dei seguenti trattamenti, in una sequenza di quattro periodi determinata mediante una schedula randomizzata:

Trattamento A: lotto A, con naltrexone HCl 50 mg

Trattamento B: lotto B, con naltrexone HCl 50 mg

**[000225]** Naltrexone 50 mg è stato somministrato 12 ore prima e nel momento in cui sono state somministrate le forme di dosaggio di idromorfone dell'invenzione. Altre dosi di 50 mg di naltrexone sono state somministrate 12 e 24 ore dopo la somministrazione di idromorfone come necessario. Vi è stato un minimo di un periodo di washout di sette giorni tra le dosi.

**[000226]** Il plasma proveniente dai campioni di sangue temporizzati raccolti dopo la somministrazione del farmaco sono stati saggiati per le concentrazioni di idromorfone da cui sono stati determinati  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) e area sotto la curva di concentrazione-

tempo (AUC0-72 e AUC0-inf).

**[000227]** Campioni di dieci millimetri di sangue venoso sono stati prelevati in provette campione contenenti anticoagulanti in ciascun momento di campionatura. I campioni sono stati centrifugati entro 1 ora dalla raccolta e stoccati a 40°C fino ad essere saggiati. I campioni di sangue dovevano essere prelevati durante ciascun periodo di somministrazione a 0 (prima della somministrazione), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36, 42, 48, 56, 64 e 72 ore dopo ciascuna somministrazione di forme di dosaggio di idromorfone secondo l'invenzione. Campioni di plasma sono stati analizzati usando un metodo convalidato di spettrometria di massa tandem accoppiata a cromatografia liquida (LC/MS/MS) sviluppato presso CEDRA Corporation.

**[000228]** Il rapporto C<sub>max</sub> da questa somministrazione in replicato rappresenta la variabilità individuale. Da questo studio il tasso di valori C<sub>max</sub> (valore alto/valore basso) è stato stimato per ciascun individuo e confrontato con il rapporto di valori C<sub>max</sub> (trattamento con alcool/senza alcool) dall'esempio precedente. Le figure 10 e 11 presentano questo confronto,

rispettivamente, per il gruppo 1 e 2 dell'esempio 5. Come mostrato in queste figure, l'intervallo del rapporto di Cmax osservato con trattamento con alcool vs senza alcool è nello stesso intervallo di rapporti che rappresentano la variabilità intra-individuale.

Esempio 7: studio degli effetti di agenti solidificanti e resina acrilica sul rilascio di ossicodone in acqua e in 40/60 (% volume) di etanolo/acqua.

**[000229]** Dieci grammi in ciascun caso di formulazioni con e senza alcool stearilico sono stati preparati per mezzo della tecnica di granulazione a umido. Le quantità richieste di ossicodone cloridrato, lattosio ed Eudragit® RS PO sono state combinate nel recipiente appropriato e miscelate per 5 minuti. La miscela di polvere è stata granulata con acqua fino a che non è stata prodotta una massa umida. La massa umida è stata poi fatta passare attraverso un vaglio di dimensioni 16 mesh ed è stata fatta essiccare per tutta la notte a condizioni ambiente. In un piccolo recipiente, la quantità richiesta di alcool stearilico è stata fusa su un bagno d'acqua. Mantenendo l'alcool stearilico fuso nel bagno di

acqua, si è aggiunta la quantità desiderata di granuli essiccati e si è miscelato fino a che i granuli non erano sufficientemente rivestiti con l'alcool stearilico fuso. La miscela è stata rimossa dal bagno d'acqua ed è stata fatta raffreddare a condizioni ambiente prima di essere dimensionata attraverso un vaglio di 16 mesh. Talco e magnesio stearato sono stati aggiunti ai granuli rivestiti e miscelati usando un miscelatore adatto. I granuli sono stati poi compressi ottenendo compresse di 375 mg usando una pastigliatrice appropriata, quale una pressa Carver. Per i granuli che non erano rivestiti con alcool stearilico, i granuli sono stati compressi in compresse da 300 mg.

Tabella 5: formulazione di compresse da 30 mg di ossicodone HCl con alcool stearilico Dose = 30 mg/compressa; Compresa = 375 mg ea	
Sostanze	% in peso
Ossicodone HCl	8,02
Lattosio	56,72
Eudragit RS PO	11,97
Alcool stearilico	20,29
Talco	1,99

Mg stearato	1,00
-------------	------

<p>Tabella 6: formulazione di compresse da 30 mg di ossicodone HCl senza alcool stearilico Dose = 30 mg/compressa; Compresa = 300 mg ea</p>	
Sostanze	% in peso
Ossicodone HCl	10,09
Lattosio	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Talco	2,49
Mg stearato	1,30

Esempio 8. Formulazioni di idromorfone HCl con e senza alcool stearilico

**[000230]** Si è utilizzata la stessa procedura di preparazione dell'esempio 7, con la sostituzione di idromorfone HCl al posto di ossicodone HCl.

<p>Tabella 7: formulazione di compresse da 30 mg di idromorfone HCl con alcool stearilico Dose = 30 mg/compressa; Compresa = 375 mg ea</p>	
Sostanze	% in peso
Idromorfone HCl	8,02
Lattosio	56,72

Eudragit RS PO	11,97
Alcool stearilico	20,29
Talco	1,99
Mg stearato	1,00

<p>Tabella 8: formulazione di compresse da 30 mg di idromorfone HCl senza alcool stearilico</p> <p>Dose = 30 mg/compressa; Compressa = 300 mg ea</p>	
Sostanze	% in peso
Idromorfone HCl	10,09
Lattosio	71,13
Eudragit RS PO	14,99
Talco	2,49
Mg stearato	1,30

Esempio 9. Funzionalità di rilascio di oppioidi da formulazioni con e senza alcool stearilico

**[000231]** I campioni per questo test sono stati ottenuti dagli esempi 7 e 8. Le compresse sono state sottoposte a test di rilascio mediante USP di tipo VII. I mezzi di rilascio usati erano i seguenti: dati di etanolo: etanolo = 40% EtOH/acqua = 0-4 ore e poi acqua = 4-24 ore; dati dell'acqua: acqua usata come mezzo per tutti gli intervalli. Il

saggio del farmaco è stato eseguito nel laboratorio di analisi attraverso metodi HPLC (LAR 007411, AAM1.773v1, AAM1.585v50).

**[000232]** Risultato: l'alcool stearilico ha soppresso l'effetto dell'etanolo sulla funzionalità degli oppioidi, come si osserva nelle figure 12 e 13.

Esempio 10. Effetto di Eudragit® RS PO sulla funzionalità di oppioidi

**[000233]** E' stato seguito lo stesso procedimento di granulazione a umido descritto nell'esempio 1 per ottenere i prodotti di granulazione. Tuttavia, Eudragit® RS PO è stato omissso per le miscele di polvere. Il peso delle compresse è stato regolato in modo tale da ottenere 30 mg di oppioidi in ciascuna compressa. Le formulazioni sono come illustrate nelle tabelle 9 e 10.

Tabella 9: formulazione di compresse da 25 mg di ossicodone HCl senza Eudragit RS	
Dose = 25 mg/compressa; Compressa = 310 mg ea	
Sostanze	% in peso
Ossicodone HCl	8,05
Lattosio	69,04

Alcool stearilico	19,92
Talco	1,99
Mg stearato	1,00

<p>Tabella 10: formulazione di compresse da 25 mg di  idromorfone HCl senza Eudragit RS  Dose = 25 mg/compressa; Compresa = 310 mg ea</p>	
Sostanze	% in peso
Idromorfone HCl	7,99
Lattosio	69,03
Alcool stearilico	19,98
Talco	2,00
Mg stearato	1,00

**[000234]** Risultati: come mostrato nella figura 14, l'assenza di Eudragit® RS PO nella formulazione non ha avuto nessun effetto sulla funzionalità di ossicodone HCl in mezzi di acqua o acqua/etanolo. Come mostrato nella figura 15, l'assenza di Eudragit® RS PO nella formulazione non ha avuto nessun effetto sulla funzionalità di idromorfone HCl in mezzi di acqua o acqua/etanolo.

Esempio 11: effetti relativi di alcool stearilico, olio di ricino poliossile idrogenato 60

e cera carnauba sulla funzionalità di ossicodone HCl.

**[000235]** E' stato seguito lo stesso procedimento di granulazione a umido descritto nell'esempio 7 per ottenere i prodotti di granulazione. Tuttavia, l'alcool stearilico è stato sostituito con olio di ricino poliossile idrogenato 60 o cera carnauba. Il peso delle compresse è stato mantenuto a 375 mg per ottenere 30 mg di oppioidi in ciascuna compressa. Le formulazioni sono come illustrate nella tabella 11. Le compresse vengono rilasciate nei seguenti mezzi; dati di etanolo: 40% EtOH/acqua = 0 - 4 ore, acqua = 4 - 24 ore, dati dell'acqua: acqua usata come mezzo per tutti gli intervalli.

Tabella 11: formulazione di compresse da 30 mg di ossicodone HCl			
% in peso			
Sostanze	Alcool stearilico	Olio di ricino poliidrogenato	Cera carnauba
Ossidocone HCl	8,02	8,06	8,08
Lattosio	56,72	57,00	57,13
Eudragit RS	11,97	12,03	12,06

PO			
Alcool stearilico	20,29	19,92	19,76
Talco	1,99	1,98	1,98
Mg stearato	1,00	0,99	0,99

**[000236]** Risultato: come mostrato nella figura 16, si poteva usare cera di carnauba in sostituzione all'alcool stearilico, ma non all'olio di ricino poliossile idrogenato.

Esempio 12: test di forme di dosaggio di OxyContin®

**[000237]** Un test di dissoluzione in vitro di forme di dosaggio di OxyContin® è stato condotto sostanzialmente nelle seguenti condizioni:

Condizioni di dissoluzione:

Apparecchio: USP tipo II  
 Velocità di paletta: 50 rpm  
 Volume: 900 ml  
 Temperatura di bagno:  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$   
 Volume del campione: 5 ml  
 Mezzi di dissoluzione: rispettivamente acqua di qualità analitica ed etanolo 40% (n=6)

comprese per mezzo)  
Intervallo di T=0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10  
campionatura: e 12 ore

**[000238]** Soluzioni campione sono state analizzate usando una colonna C18 e rilevate mediante UV ad una lunghezza d'onda di 286 nm. La quantificazione è stata condotta mediante curva di linearità variando tra 1,05 e 100,53 µg/ml per adattarsi alle concentrazioni campione. Le condizioni di HPLC dettagliate per questa particolare analisi erano sostanzialmente le seguenti.

Condizioni di HPLC

Colonna: Zorbax Extended C18, 5µ,  
50x4,6 mm  
Fase mobile: THF:acetonitrile:34 mm tampone  
di fosfato (3:25:72, v/v/v)  
Portata: 1,2 ml/min  
Lunghezza d'onda di 286 nm  
rilevamento  
Volume di iniezione: 30 µl  
Temperatura di colonna: 50°C  
Tempo di esecuzione: 4 min

I risultati sono mostrati nella figura 17.

Esempio 13: matrice di idromorfone da 16 mg

**[000239]** Una miscela da 100 grammi contenente 6 g di idromorfone HCl, 25 g di HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g di PVP K29-32, 2 g di magnesio stearato e 47 g di cellulosa microcristallina è miscelata a secco in un mulino a rulli per 3 minuti. Campioni da 267 mg sono pesati e poi compressi in una pressa Carver con utensile di forma rotonda standard da 11/32" e forza di compressione pari a ½ ton per produrre pastiglie a rilascio prolungato.

Esempio 14: matrice di ossicodone da 40 mg

**[000240]** Una miscela da 100 grammi contenente 15 g di ossicodone HCl, 25 g di HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g di PVP K29-32, 2 g di magnesio stearato e 38 g di cellulosa microcristallina è miscelata a secco in un mulino a rulli per 3 minuti. Campioni da 267 mg sono pesati e poi compressi in una pressa Carver con utensile di forma rotonda standard da 11/32" e forza di compressione pari a ½ ton per produrre pastiglie a rilascio prolungato.

Esempio 15: matrice di solfato di morfina da 90 mg

**[000241]** Una miscela da 100 grammi contenente 18 g di solfato di morfina, 25 g di HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g di PVP K29-32, 2 g di magnesio

stearato e 40 g di cellulosa microcristallina è miscelata a secco in un mulino a rulli per 3 minuti. Campioni da 500 mg sono pesati e poi compressi in una pressa Carver con utensile di forma rotonda standard da 13/32" e forza di compressione pari a 3/4 ton per produrre pastiglie a rilascio prolungato.

Esempio 16: matrice di ossimorfone HCl da 40 mg

**[000242]** Una miscela da 100 grammi contenente 15 g di ossimorfone HCl, 25 g di HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g di PVP K29-32, 2 g di magnesio stearato e 38 g di cellulosa microcristallina è miscelata a secco in un mulino a rulli per 3 minuti. Campioni da 267 mg sono pesati e poi compressi in una pressa Carver con utensile di forma rotonda standard da 11/32" e forza di compressione pari a ½ ton per produrre pastiglie a rilascio prolungato.

Esempio 17: matrice di idrocodone bitartrato da 40 mg

**[000243]** Una miscela da 100 grammi contenente 15 g di idrocodone bitartrato, 25 g di HPMC K100M, 15 g HPMC K3, 5 g di PVP K29-32, 2 g di magnesio stearato e 38 g di cellulosa microcristallina è miscelata a secco in un mulino a rulli per 3

minuti. Campioni da 267 mg sono pesati e poi compressi in una pressa Carver con utensile di forma rotonda standard da 11/32" e forza di compressione pari a ½ ton per produrre pastiglie a rilascio prolungato.

Esempio 18: sistema di ossicodone OROS® da 40 mg

**[000244]** In primo luogo si prepara una composizione farmaceutica miscelando a secco i seguenti materiali: 135,6 g di ossido di polietilene N-150, 54 g di ossicodone cloridrato e 8 g di povidone (polivinilpirrolidone). Durante la mescolatura in un mixer planetario KitchenAid vengono aggiunti lentamente 70 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene reinserito nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000245]** Poi si prepara una composizione di spinta miscelando a secco i seguenti materiali in un mixer planetario KitchenAid : 147,5 g di ossido

di polietilene avente peso molare pari a 7000K, 40 g di cloruro di sodio in polvere, 8 g di povidone K29-32 e 2 g di ossido di ferro verde. Durante la mescolatura vengono aggiunti lentamente 100 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene messo nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000246]** Poi la composizione farmaceutica ossicodone e la composizione di spinta vengono compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 148 mg della composizione farmaceutica ossicodone vengono aggiunti nella cavità di stampo e precompressi, poi vengono aggiunti 123 mg della composizione di spinta e gli strati vengono compressi in disposizioni bistrato di diametro 11/32'', concave standard.

**[000247]** Le disposizioni bistrato vengono rivestite con una parete semi-permeabile. La composizione di formazione di parete era costituita dal 99% di acetato di cellulosa identificato come 398-10 e avente un contenuto di acetile medio del

39,8% l'1% di polietilenglicole identificato come 3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete viene dissolta in una miscela al 96% di acetone e al 4% di acqua per costituire una soluzione al 6% di solidi. La composizione di formazione di parete viene nebulizzata sopra e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 43 mg di membrana non vengono applicati su ciascuna compressa.

**[000248]** Un passaggio di uscita di 1,0 mm viene perforato attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del sistema di dosaggio. Il solvente residuo viene rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse vengono essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

Esempio 19: solfato di morfina OROS® da 90 mg

**[000249]** In primo luogo si prepara una composizione farmaceutica miscelando a secco i seguenti materiali: 135,6 g di ossido di polietilene N-80, 54 g di solfato di morfina e 8 g di povidone (polivinilpirrolidone). Durante la mescolatura in un mixer planetario KitchenAid

vengono aggiunti lentamente 70 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene reinserito nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000250]** Poi si prepara una composizione di spinta miscelando a secco i seguenti materiali in un mixer planetario KitchenAid : 147,5 g di ossido di polietilene avente peso molare pari a 7000K, 40 g di cloruro di sodio in polvere, 8 g di povidone K29-32 e 2 g di ossido di ferro verde. Durante la mescolatura vengono aggiunti lentamente 100 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene messo nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000251]** Poi la composizione farmaceutica solfato di morfina e la composizione di spinta

vengono compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 333 mg della composizione farmaceutica solfato di morfina vengono aggiunti nella cavità di stampo e precompressi, poi vengono aggiunti 280 mg della composizione di spinta e gli strati vengono compressi in disposizioni bistrato di diametro 7/16'', concave standard.

**[000252]** Le disposizioni bistrato vengono rivestite con una parete semi-permeabile. La composizione di formazione di parete era costituita dal 95% di acetato di cellulosa identificato come 398-10 e avente un contenuto di acetile medio del 39,8% l'1% di polietilenglicole identificato come 3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete viene dissolta in una miscela al 96% di acetone e al 4% di acqua per costituire una soluzione al 6% di solidi. La composizione di formazione di parete viene nebulizzata sopra e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 33 mg di membrana non vengono applicati su ciascuna compressa.

**[000253]** Un passaggio di uscita di 1,0 mm viene perforato attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del

sistema di dosaggio. Il solvente residuo viene rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse vengono essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

Esempio 20: ossimorfone HCl OROS® da 40 mg

**[000254]** In primo luogo si prepara una composizione farmaceutica miscelando a secco i seguenti materiali: 135,6 g di ossido di polietilene N-80, 54 g di ossimorfone cloridrico e 8 g di povidone (polivinilpirrolidone). Durante la mescolatura in un mixer planetario KitchenAid vengono aggiunti lentamente 70 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene reinserito nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000255]** Poi si prepara una composizione di spinta miscelando a secco i seguenti materiali in un mixer planetario KitchenAid : 147,5 g di ossido di polietilene avente peso molare pari a 7000K, 40

g di cloruro di sodio in polvere, 8 g di povidone K29-32 e 2 g di ossido di ferro verde. Durante la mescolatura vengono aggiunti lentamente 100 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene messo nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000256]** Poi la composizione farmaceutica ossimorfina HCl e la composizione di spinta vengono compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 148 mg della composizione farmaceutica ossicodone vengono aggiunti nella cavità di stampo e precompressi, poi vengono aggiunti 123 mg della composizione di spinta e gli strati vengono compressi in disposizioni bistrato di diametro 11/32'', concave standard.

**[000257]** Le disposizioni bistrato vengono rivestite con una parete semi-permeabile. La composizione di formazione di parete era costituita dal 99% di acetato di cellulosa identificato come 398-10 e avente un contenuto di acetile medio del 39,8% l'1% di polietilenglicole identificato come

3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete viene dissolta in una miscela al 96% di acetone e al 4% di acqua per costituire una soluzione al 6% di solidi. La composizione di formazione di parete viene nebulizzata sopra e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 43 mg di membrana non vengono applicati su ciascuna compressa.

**[000258]** Un passaggio di uscita di 1,0 mm viene perforato attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del sistema di dosaggio. Il solvente residuo viene rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse vengono essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

Esempio 21: idrocodone bitartrato OROS® da 40 mg

**[000259]** In primo luogo si prepara una composizione farmaceutica miscelando a secco i seguenti materiali: 135,6 g di ossido di polietilene N-80, 54 g di idrocodone bitartrato e 8 g di povidone (polivinilpirrolidone). Durante la mescolatura in un mixer planetario KitchenAid

vengono aggiunti lentamente 70 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene reinserito nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000260]** Poi si prepara una composizione di spinta miscelando a secco i seguenti materiali in un mixer planetario KitchenAid : 147,5 g di ossido di polietilene avente peso molare pari a 7000K, 40 g di cloruro di sodio in polvere, 8 g di povidone K29-32 e 2 g di ossido di ferro verde. Durante la mescolatura vengono aggiunti lentamente 100 g di etanolo. Il prodotto di granulazione umido risultante è dimensionato tramite un setaccio da 16 mesh, propagato in una bassina, essiccato ad aria a temperatura ambiente e dimensionato una seconda volta tramite un setaccio da 16 mesh. Infine il materiale viene messo nel mixer e 0,5 g di magnesio stearato sono miscelati in esso per 1 minuto.

**[000261]** Poi la composizione farmaceutica idrocodone bitartrato e la composizione di spinta

vengono compresse in nuclei bistrato. Dapprima, 148 mg della composizione farmaceutica solfato di morfina vengono aggiunti nella cavità di stampo e precompressi, poi vengono aggiunti 123 mg della composizione di spinta e gli strati vengono compressi in disposizioni bistrato di diametro 11/32'', concave standard.

**[000262]** Le disposizioni bistrato vengono rivestite con una parete semi-permeabile. La composizione di formazione di parete era costituita dal 99% di acetato di cellulosa identificato come 398-10 e avente un contenuto di acetile medio del 39,8% l'1% di polietilenglicole identificato come 3350 e avente un peso molecolare medio di 3350. La composizione di formazione di parete viene dissolta in una miscela al 96% di acetone e al 4% di acqua per costituire una soluzione al 6% di solidi. La composizione di formazione di parete viene nebulizzata sopra e intorno alle disposizioni bistrato in una bassina di rivestimento fino a che approssimativamente 43 mg di membrana non vengono applicati su ciascuna compressa.

**[000263]** Un passaggio di uscita di 1,0 mm viene perforato attraverso la parete semipermeabile per collegare lo strato di farmaco con l'esterno del

sistema di dosaggio. Il solvente residuo viene rimosso tramite essiccazione per 72 ore a 45°C e il 45% di umidità relativa. Dopo essiccazione dell'umidità, le compresse vengono essiccate per 4 ore a 45°C e umidità ambiente.

## RIVENDICAZIONI

1. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide ad una struttura di dosaggio a rilascio prolungato in cui detta struttura di dosaggio a rilascio prolungato rilascia detto oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato in presenza di soluzione alcolica acquosa comprendente alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume con un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide di una dose singola media ottenuta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene cosomministrata ad un paziente con detta soluzione alcolica acquosa ed una concentrazione plasmatica massima di oppioide di una dose singola media ottenuta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione di detta soluzione alcolica acquosa è uguale o inferiore a 1,8:1.

2. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 1, in cui detto rapporto è uguale o inferiore a circa 1,6:1, preferibilmente uguale o inferiore a circa 1,4:1.

3. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide ad una struttura di dosaggio a rilascio prolungato in cui detta struttura di dosaggio a rilascio prolungato rilascia detto oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato in presenza di soluzione alcolica acquosa comprendente alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume con un rapporto tra una concentrazione plasmatica massima di oppioide di una dose singola di un singolo paziente ottenuta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene cosomministrata al paziente con la soluzione alcolica acquosa ed una concentrazione plasmatica massima di oppioide di una dose singola di un singolo paziente ottenuta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa è uguale o inferiore a 5:1.

4. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 3, in cui detto rapporto è uguale o inferiore a circa 4:1, preferibilmente uguale o inferiore a circa 3:1.

5. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato

comprendente un oppioide ad una struttura di dosaggio a rilascio prolungato in cui detta struttura di dosaggio a rilascio prolungato rilascia detto oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato in presenza di soluzione alcolica acquosa comprendente alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume con detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide che rilascia una quantità inferiore o uguale a circa l'80% in peso della dose di oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide come misurato (a) utilizzando un procedimento di test in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di circa 2 ore dopo l'inizio del procedimento di test in vitro; e in cui detti mezzi di test comprendono soluzione alcolica acquosa a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume.

6. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 5, in cui detto rilascio è inferiore o uguale a circa il 50 per cento in peso della dose di oppioide, preferibilmente inferiore o uguale a circa il 25 per cento in peso della dose di oppioide.

7. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato

comprendente un oppioide ad una struttura di dosaggio a rilascio prolungato in cui detta struttura di dosaggio a rilascio prolungato rilascia detto oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato in presenza di soluzione alcolica acquosa comprendente alcool a concentrazioni uguali o superiori a circa il 20% volume/volume con un rapporto tra un tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene cosomministrata al paziente con la soluzione alcolica acquosa ed un tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola raggiunta quando detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide viene somministrata ad un paziente senza cosomministrazione della soluzione alcolica acquosa va da circa 0,5 a circa 1,0.

8. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, che rende disponibile un dosaggio di una volta al giorno o di due volte al giorno.

9. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in

cui detto oppioide è scelto tra morfina, codeina, tebaina, diamorfina, ossicodone, idrocodone, diidrocodeina, idromorfone, ossimorfone, nicomorfina, metadone, levometadil acetato cloridrato, petidina, chetobemidone, propossifene, destropossifene, destromorammido, bezitrammido, piritrammido, pentazocina, fenazocina, e loro sali farmaceuticamente accettabili.

10. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui detta soluzione alcolica acquosa è uguale a o maggiore di circa il 25% volume/volume, più preferibilmente uguale a o maggiore di circa il 30% volume/volume, ancor più preferibilmente uguale a o maggiore di circa il 35% volume/volume, e in maniera assolutamente preferibile uguale a o maggiore di circa il 40% volume/volume.

11. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, comprendente, inoltre, un antagonista oppioide, quali naltrexone levallorfan, naloxone, naltrexone, buprenorfina, nalbufina, nalorfina, nalmeffene, diprenorfina, ciclazocina, etazocina, metazocina o naloxone.

12. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato

secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui detta forma di dosaggio orale comprende detto oppioide in una quantità nell'intervallo tra circa 0,001 mg e circa 5000 mg, preferibilmente tra circa 0,01 e circa 1000 mg, più preferibilmente tra circa 0,1 e circa 750 mg, ancor preferibilmente tra circa 0,5 e circa 500 mg, ancor più preferibilmente tra circa 0,5 e circa 250 mg, ancor più preferibilmente tra circa 1 e circa 100 mg, e in maniera assolutamente preferibile tra circa 1 e circa 50 mg.

13. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui detta forma di dosaggio orale è scelta tra un sistema di diffusione, un sistema di dissoluzione un sistema di combinazione di diffusione/dissoluzione, un sistema di resina di scambio ionico, un sistema osmotico, una forma di dosaggio a ritenzione gastrica, formulazioni di microsfere a rilascio prolungato e una forma di dosaggio a rilascio prolungato osmotico.

14. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13, in cui detto sistema di diffusione è scelto tra un dispositivo a serbatoio o un dispositivo a matrice.

15. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13, in cui detto sistema di dissoluzione è scelto tra un sistema di dissoluzione incapsulato, quali *tiny time pills* (micropellet), perle e un sistema di dissoluzione a matrice.

16. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13, in cui detta forma di dosaggio osmotico comprende un compartimento formato, almeno in parte, da una membrana semipermeabile.

17. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 16, in cui detta membrana semi-permeabile è rivestita con un film di alcool polivinilico.

18. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 16 o 17, comprendente una composizione farmaceutica sotto forma di uno slurry, sospensione o soluzione, un piccolo orifizio di uscita e uno strato espandibile.

19. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 18, in cui detto strato di farmaco è provvisto di un sottorivestimento o di un rivestimento ricotto in associazione alla membrana semipermeabile.

20. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 16 a 19, in cui detta forma di dosaggio a rilascio prolungato osmotico comprende un rivestimento gastroresistente o un rivestimento non gastroresistente.

21. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 20, in cui detto rivestimento gastroresistente comprende un materiale selezionato tra CAP, HMPCP e PVAP.

22. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13 sotto forma di una forma di dosaggio a pompa osmotica elementare, comprendente una membrana semipermeabile che circonda e racchiude e un compartimento interno contenente uno strato di farmaco, comprendente detto farmaco in miscela con uno o più eccipienti atti a fornire un gradiente di attività osmotica e per formare una formulazione complessa rilasciabile con l'imbibizione di fluido.

23. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 22, in cui detto eccipiente include un vettore di farmaco adatto, un agente legante, un lubrificante e un osmoagente.

24. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato

secondo la rivendicazione 22 o 23, in cui detta membrana semipermeabile comprende un polimero selezionato tra omopolimeri e copolimeri, quali esteri di cellulosa, eteri di cellulosa e esteri-eteri di cellulosa.

25. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 22 a 24, comprendente, inoltre, un agente di regolazione del flusso, in particolare selezionato tra polialcool, polialchilenglicoli, polialchilendioli, poliesteri di alchilenglicoli e simili.

26. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13 sotto forma di una forma di dosaggio a rilascio prolungato osmotica comprendente un primo strato di farmaco comprendente componenti osmoticamente attivi, e un secondo strato di farmaco comprende più farmaco del primo strato di farmaco, e, facoltativamente uno strato espandibile.

27. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 26, in cui i componenti osmoticamente attivi sono scelti tra un osmoagente quale un sale, e uno o più osmopolimeri aventi pesi molecolari relativamente ridotti che presentano rigonfiamento con l'imbibizione di fluido.

28. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui il primo strato di farmaco include, inoltre, eccipienti, quali leganti, lubrificanti, antiossidanti e coloranti.

29. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi rivendicazione 26 a 28, in cui detto secondo strato di farmaco comprende l'oppioide in miscela con eccipienti selezionati atti a fornire un gradiente di attività osmotica, quale un vettore di farmaco adatto.

30. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 29, in cui il secondo strato è privo di agenti osmoticamente attivi.

31. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 30, comprendente, inoltre, un orifizio di uscita.

32. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 31, in cui il primo e secondo strato di farmaco comprendono un vettore di polimero idrofilo, in particolare un vettore che si erode nell'ambiente gastrico.

33. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 32,

comprendente, inoltre, una membrana semipermeabile, in particolare comprendente esteri di cellulosa, eteri di cellulosa e esteri-eteri di cellulosa.

34. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 33, comprendente, inoltre, un agente di regolazione del flusso, in particolare un agente potenziatore del flusso o riduttore del flusso selezionato tra polialcool, polialchilenglicoli, polialchilendioli, poliesteri di alchilenglicoli e simili.

35. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 34, in cui lo strato espandibile comprende uno strato idroattivo comprendente osmopolimeri o osmoagenti.

36. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13, sotto forma di una capsula molle o di una capsula dura.

37. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 36, sotto forma di una capsula molle monopezzo o di una struttura sigillata che incapsula la formulazione farmaceutica al suo interno.

38. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato la rivendicazione 36 o 37, in cui detta capsula molle è circondata da uno strato idroattivato

asimmetrico come strato espandibile e un orifizio di uscita.

39. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 36 a 38, in cui detta capsula molle comprende, inoltre uno strato barriera.

40. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 36 a 39, in cui lo strato espandibile è formato in sezioni distinte che non comprendono interamente la capsula rivestita di strato barriera.

41. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 36, sotto forma di una capsula dura in due pezzi composta da due parti, un cappuccio e un corpo.

42. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 41, in cui detta capsula è incapsulata con una lamina semipermeabile.

43. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 41 o 42, in cui detta capsula dura è formata con ogni parte che ha anelli di bloccaggio accoppiati in prossimità delle loro estremità aperte e che permettono di unire fra loro e bloccare insieme il cappuccio e il corpo sovrapposti dopo il riempimento con la

formulazione.

44. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 36 a 43, in cui detta capsula comprende ulteriormente una membrana semipermeabile.

45. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 44, in cui detta membrana semipermeabile comprende un agente di regolazione di flusso.

46. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo le rivendicazioni da 43 a 45, in cui detta membrana semipermeabile circonda e forma uno scomparto contenente uno o una pluralità di strati, uno dei quali è uno strato espandibile, preferibilmente contenente un osmoagente.

47. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 36 a 46, comprendente ulteriormente uno strato barriera, preferibilmente formulato con plastificanti.

48. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13, nella forma di una matrice a sagoma cilindrica comprendente l'oppioide, con estremità della matrice che sono di forma arrotondata e convessa, e fasce che circondano concentricamente la matrice cilindrica e

sono formate da un materiale che è relativamente insolubile in un ambiente acquoso.

49. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13 sotto forma di una forma di dosaggio a ritenzione gastrica comprendente una pastiglia o capsula comprendente una pluralità di particelle di una dispersione di un farmaco a solubilità limitata in un polimero reticolato idrofilo, gonfiabile in acqua che mantiene la sua integrità fisica per la durata utile del dosaggio ma poi si dissolve rapidamente.

50. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13 nella forma di una forma di dosaggio a matrice contenente un componente di gelificazione, un eccipiente idrofobico, un farmaco e un diluente.

51. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 13 nella forma di perle osmotiche comprendenti semi nonpareil o altri substrati aventi sufficiente attività osmotica, rivestiti con una pellicola semipermeabile avente un'ampia distribuzione di spessori di rivestimento o una pellicola non semipermeabile all'acqua.

52. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 51 in cui dette perle

osmotiche sono presenti in una capsula.

53. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 52 per uso in medicina.

54. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide e una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce dosaggio a rilascio prolungato, per la produzione di un medicamento per il trattamento di dolore quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente con soluzione acquosa alcolica ad un paziente; in cui la soluzione acquosa alcolica comprende alcol a concentrazioni uguali o maggiori di circa 20 % volume/volume; e rilasciando oppioide da detta forma di dosaggio orale a rilascio prolungato; in cui un rapporto di una concentrazione massima di oppioide plasmatica per singola dose media raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente al paziente con la soluzione alcolica acquosa rispetto ad una concentrazione massima di oppioide plasmatica per singola dose media raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato

viene somministrata ad un paziente senza somministrazione congiunta della soluzione alcolica acquosa è uguale o è inferiore a circa 1,8:1.

55. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 54, in cui detto rapporto è uguale o inferiore a circa 1,6:1, preferibilmente uguale o inferiore a circa 1,4:1.

56. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide e una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce dosaggio a rilascio prolungato per la produzione di un medicamento per il trattamento di dolore quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente a soluzione alcolica acquosa in un paziente; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcol in concentrazioni uguali o maggiori a circa 20 % volume/volume; e rilasciando oppioide da detta forma di dosaggio orale a rilascio prolungato; in cui un rapporto di una concentrazione massima di oppioide plasmatica per singola dose di singolo paziente raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente al paziente con la soluzione

alcolica acquosa rispetto ad una concentrazione massima di oppioide plasmatica per singola dose di singolo paziente raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata ad un paziente senza somministrazione congiunta della soluzione alcolica acquosa è uguale o è inferiore a circa 5:1.

57. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 56, in cui detto rapporto è uguale o inferiore a circa 4:1, preferibilmente uguale o inferiore a circa 3:1.

58. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide e una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce dosaggio a rilascio prolungato per la produzione di un medicamento per il trattamento di dolore quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente a soluzione alcolica acquosa in un paziente; in cui la soluzione alcolica acquosa comprende alcol in concentrazioni uguali o maggiori a circa 20 % volume/volume; e rilasciando oppioide da detta forma di dosaggio orale a rilascio prolungato; in cui detta forma di dosaggio a rilascio prolungato di oppioide rilascia

una percentuale inferiore o pari circa l'80 per cento in peso della dose di oppioide da detta forma di dosaggio a rilascio prolungato, quantità misurata (a) utilizzando un metodo sperimentale in vitro che comprende mezzi di test e (b) in un periodo di circa 2 ore successivo all'avvio del metodo di test in vitro; e in cui detti mezzi di test comprendono soluzione acquosa alcolica a concentrazioni uguali o maggiori a circa 20 % volume/volume.

59. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo la rivendicazione 58, in cui detto rilascio è inferiore o uguale a circa il 50 per cento in peso della dose di oppioide, preferibilmente inferiore o uguale a circa 25 per cento in peso della dose di oppioide.

60. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato comprendente un oppioide e una struttura di dosaggio a rilascio prolungato che fornisce dosaggio a rilascio prolungato, per la produzione di un medicamento per il trattamento di dolore quando detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente con soluzione acquosa alcolica ad un paziente; in cui la soluzione acquosa alcolica

comprende alcol a concentrazioni uguali o maggiori di circa 20 % volume/volume; e rilasciando oppioidi da detta forma di dosaggio orale a rilascio prolungato; in cui un rapporto del tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola, concentrazione raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioidi a rilascio prolungato viene somministrata congiuntamente al paziente con la soluzione alcolica acquosa rispetto ad un tempo mediano per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica associato a dose singola, concentrazione raggiunta quando detta forma di dosaggio orale di oppioidi a rilascio prolungato viene somministrata ad un paziente senza somministrazione congiunta della soluzione alcolica acquosa varia da circa 0,5 a circa 1,0.

61. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 60, che fornisce un dosaggio una volta o due volte al giorno.

62. Uso di una forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 61, in cui detta struttura di dosaggio a rilascio prolungato comprende una struttura di

dosaggio a rilascio prolungato orale osmotico.

63. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 62, in cui detto alcol comprende etanolo.

64. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 63, in cui detta soluzione alcolica acquosa è uguale o maggiore a circa il 25 % volume/volume, più preferibilmente uguale o maggiore a circa il 30 % volume/volume, ancor più preferibilmente uguale o maggiore a circa il 35 % volume/volume e nel caso maggiormente preferito uguale o maggiore di circa il 40 % volume/volume.

65. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 64, in cui detta forma di dosaggio orale comprende detto oppioide in una quantità nell'intervallo da circa 0,001 mg a circa 5000 mg, preferibilmente da circa 0,01 a circa 1000 mg, più preferibilmente da circa 0,1 a circa 750 mg, ancor più preferibilmente da circa 0,5 a circa 500 mg, ancor più preferibilmente da circa 0,5 a circa 250 mg, ancor più preferibilmente da circa 1 a circa 100 mg, e nel caso maggiormente preferito da circa 1 a circa 50 mg.

66. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 65, in cui detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato comprende

ulteriormente un componente a rilascio immediato per il rilascio immediato dell'oppioide.

67. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 66 in cui detto oppioide è scelto fra morfina, codeina, tebaina, diamorfina, ossicodone, idrocodone, diidrocodeina, idromorfone, ossimorfone, nicomorfina, metadone, levometadil acetato cloridrato, petidina, chetobemidone, propossifene, destroprossifene, destromoramide, benzetramide, piritramide, pentazocina, fenazocina, e loro sali farmaceuticamente accettabili.

68. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 67, in cui detta forma di dosaggio orale di oppioide a rilascio prolungato comprende ulteriormente un antagonista di oppioide, come ad esempio naltrexone levallorfanolo, naloxone, naltrexone, buprenorfina, nalbufina, nalorfina, nalmeffene diprenorfina, ciclazocina, etazocina, metazocina o naloxone.

69. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 68, in cui detta somministrazione congiunta viene effettuata simultaneamente o separatamente da detta soluzione alcolica acquosa.

70. Uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 54 a 69, in cui detta forma di dosaggio orale è

scelta fra un sistema a diffusione, un sistema a dissoluzione, un sistema combinato a diffusione/dissoluzione, un sistema di resina a scambio ionico, un sistema osmotico, una forma di dosaggio a ritenzione gastrica, formulazioni a microsfeere e una forma di dosaggio a rilascio prolungato osmotico.

71. Forma di dosaggio orale a rilascio prolungato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 53 o uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 54 a 70, in cui detto oppioide è scelto dal gruppo che consiste di idromorfone cloridrato, ossicodone cloridrato, morfina solfato, ossimorfone cloridrato e idrocodone bitartrato.

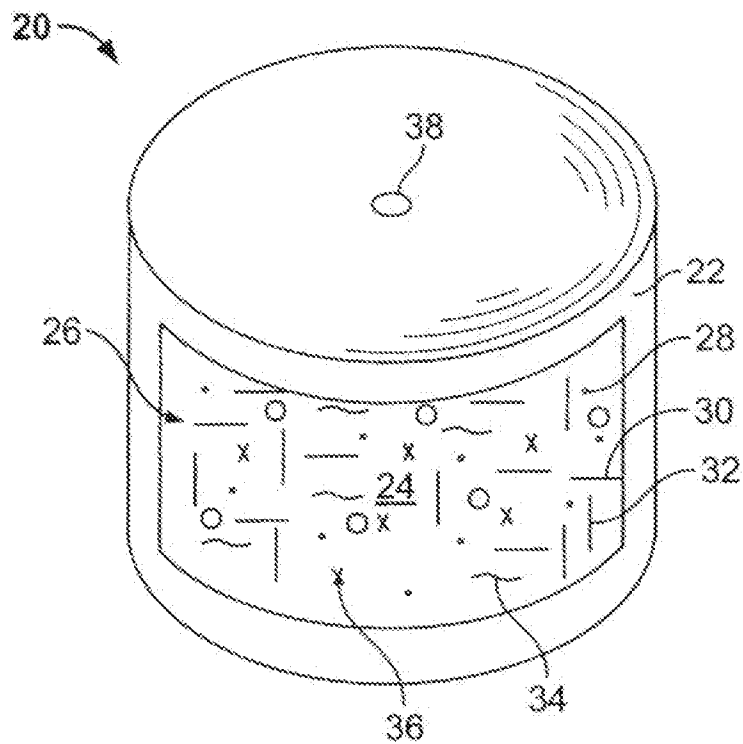


FIG. 1

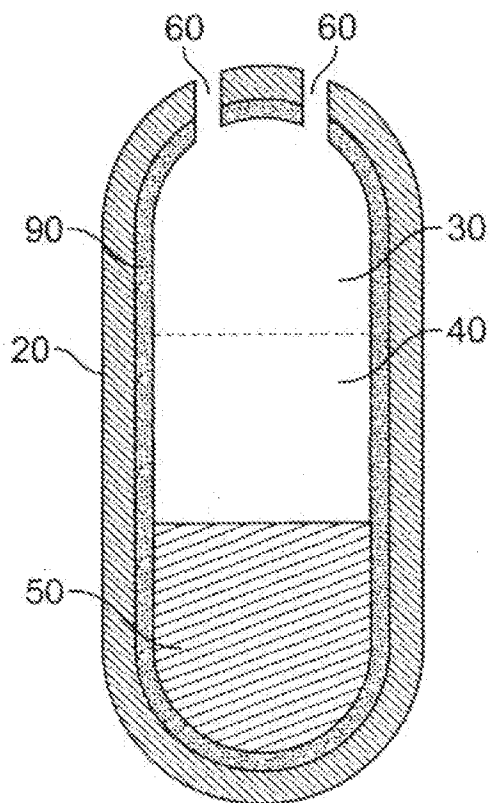
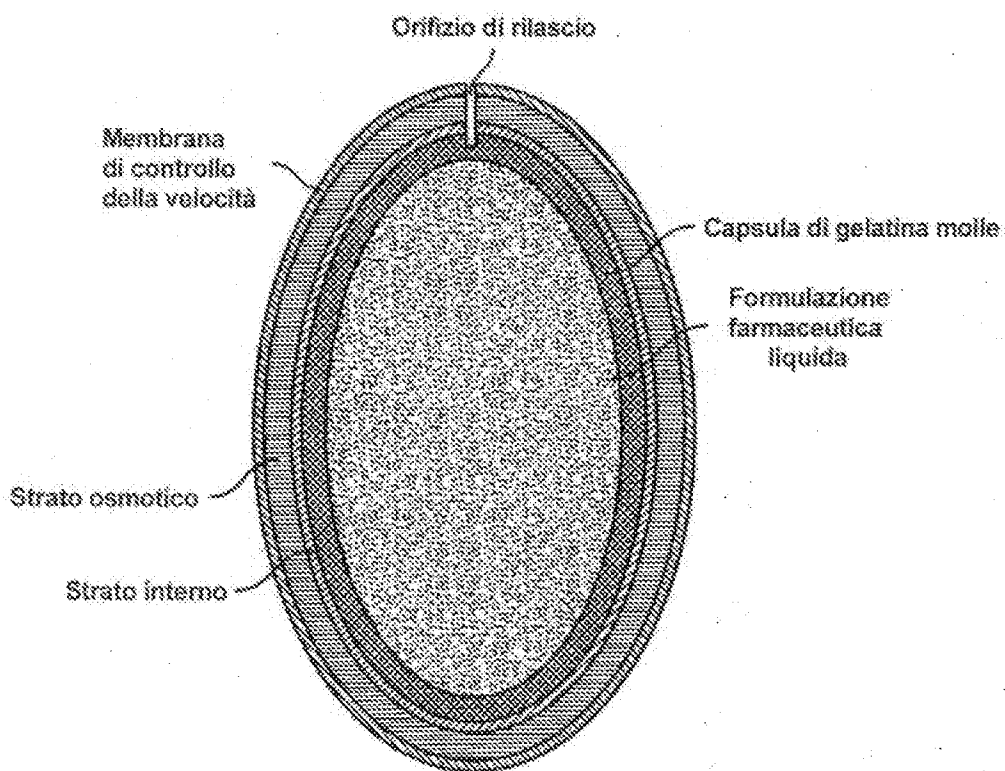
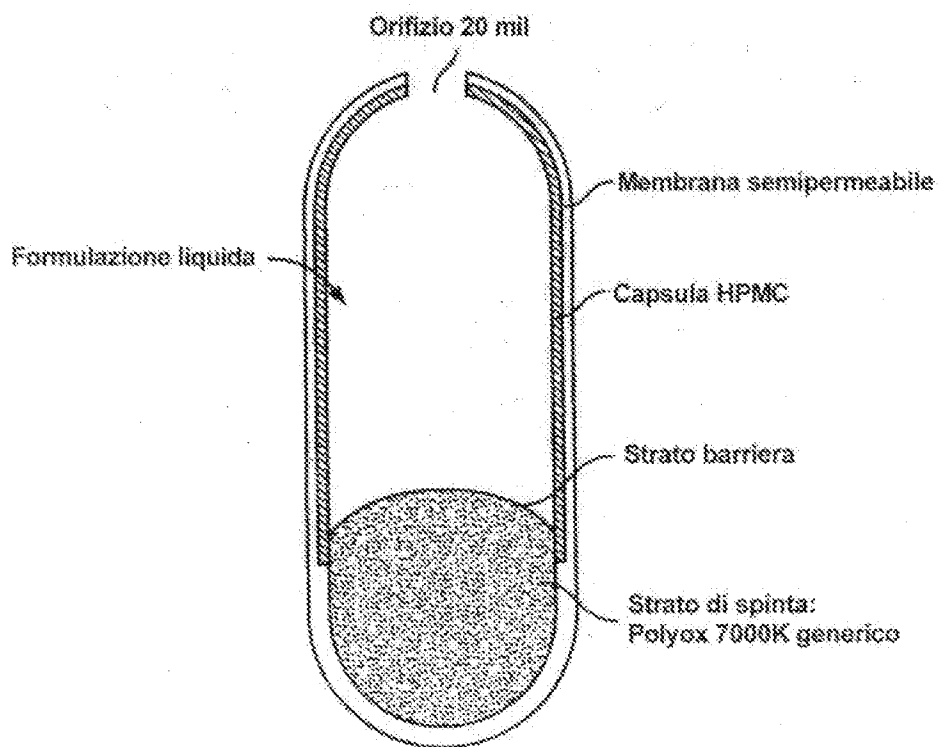


FIG. 2



**FIG. 3**



**FIG. 4**

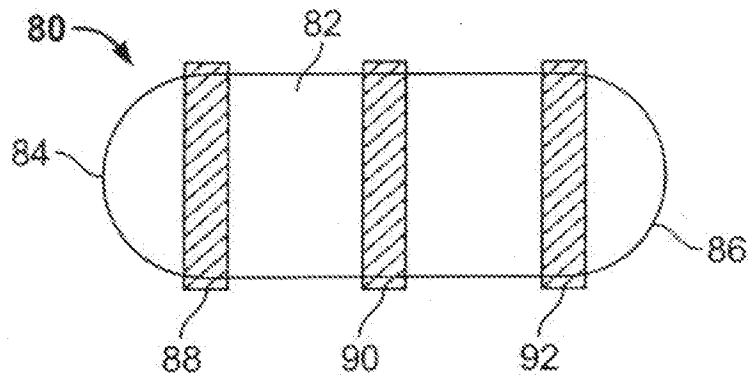


FIG. 5A

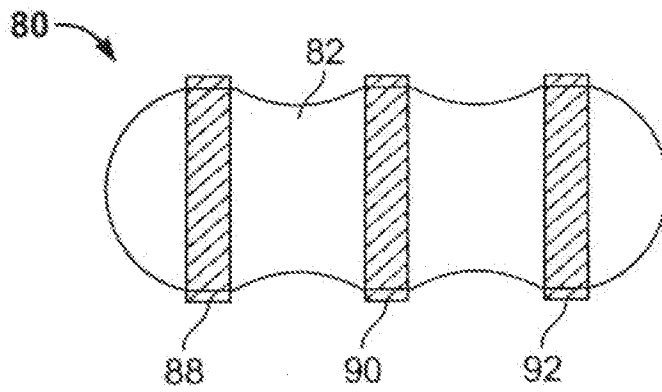


FIG. 5B

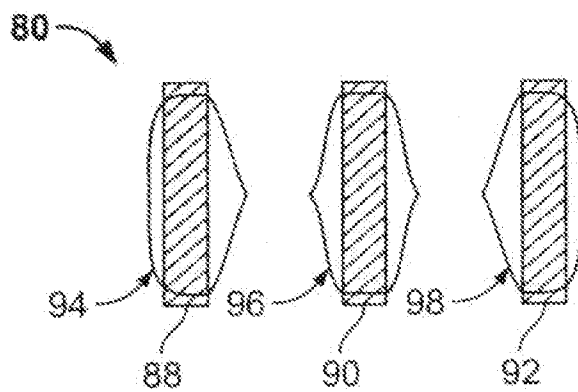


FIG. 5C

Profili di rilascio cumulativo in vitro di compresse di idromorfone HCl da 16 mg (Esempio 1) in soluzione di etanolo

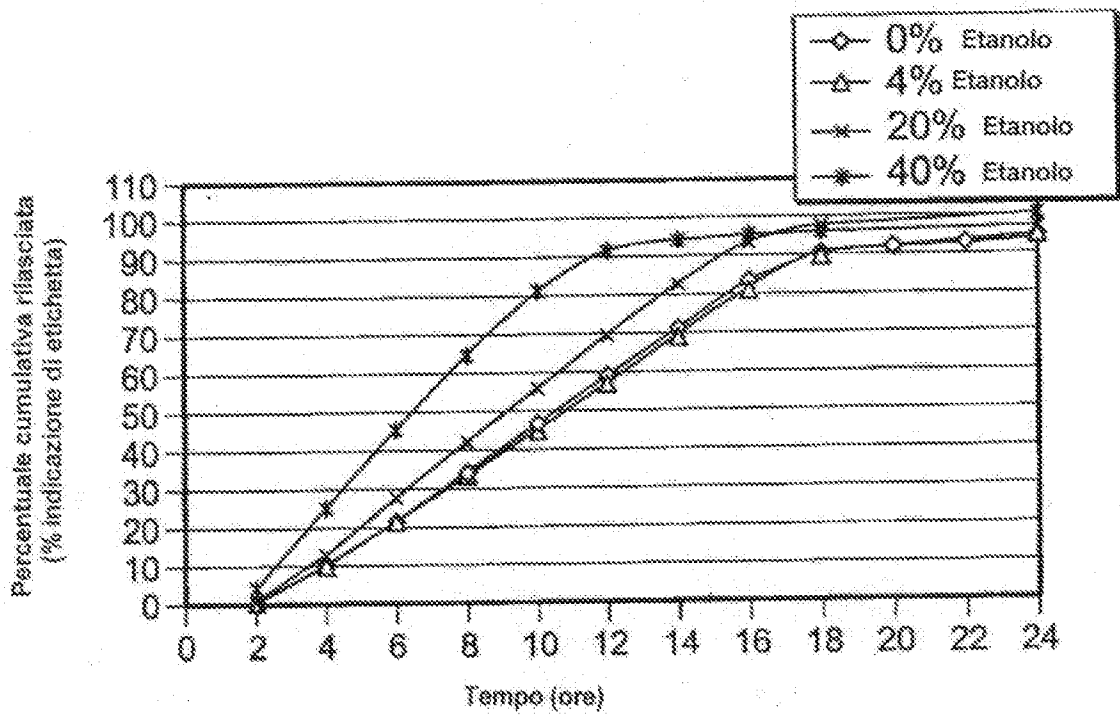


FIG. 6

Confronto di profili di dissoluzione tra idromorfone HCl 16 mg (Esempio 1) e Palladone XL 32 mg in presenza di acqua e alcool

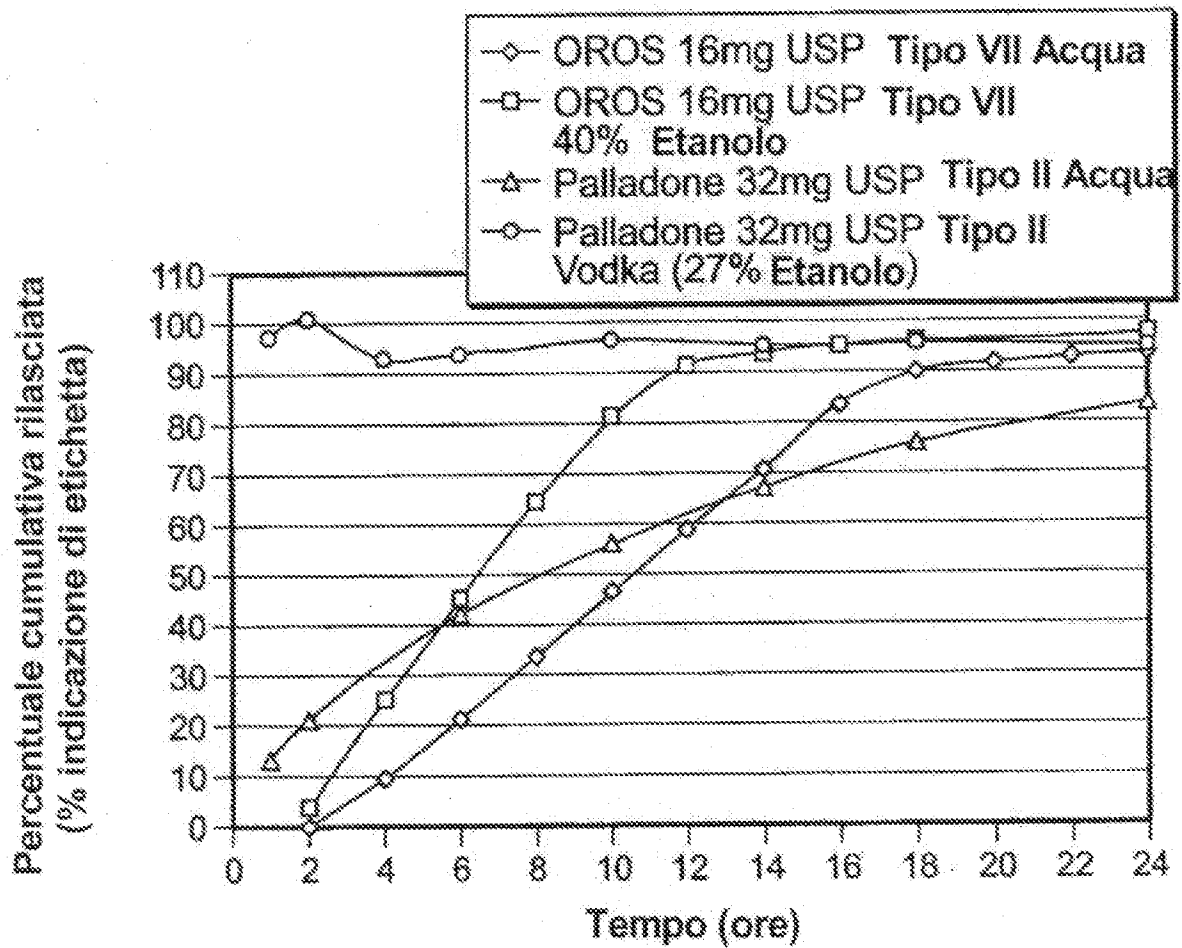


FIG. 7

Concentrazione plasmatica media (SD) di idromorfone  
 Profilo - Gruppo 1 Digiuno

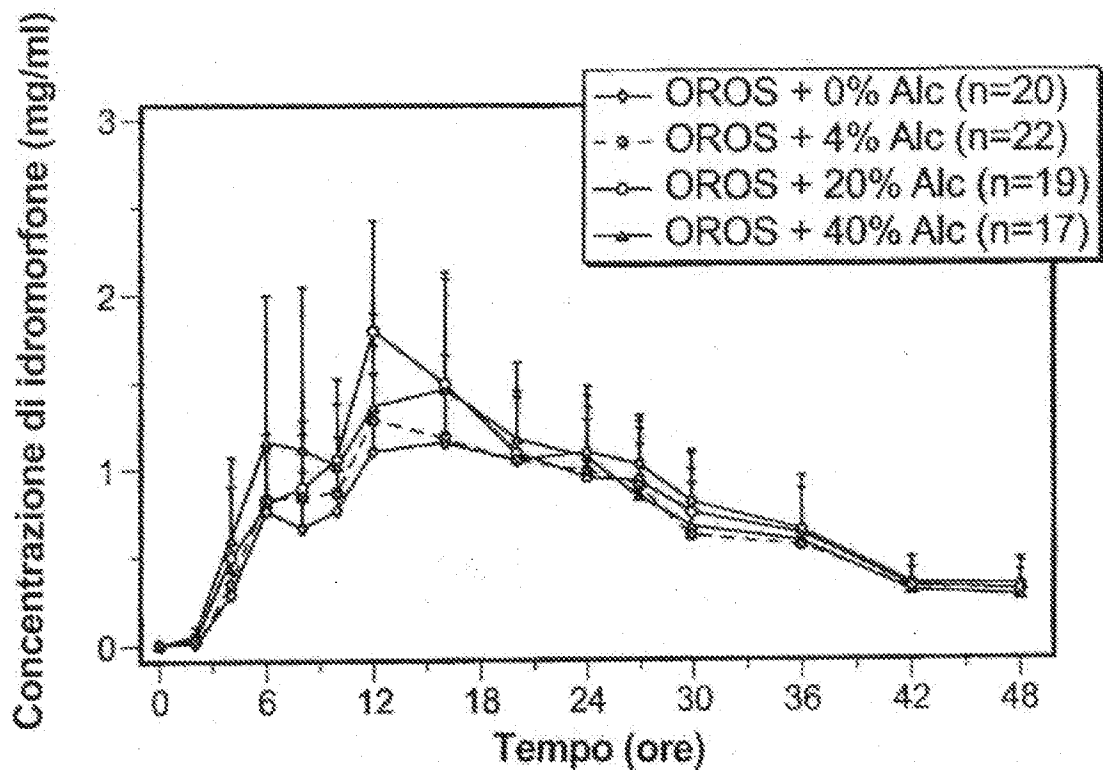


FIG. 8

Concentrazione plasmatica media (SD) di idromorfone  
 Profilo - Gruppo 1 Alimentato

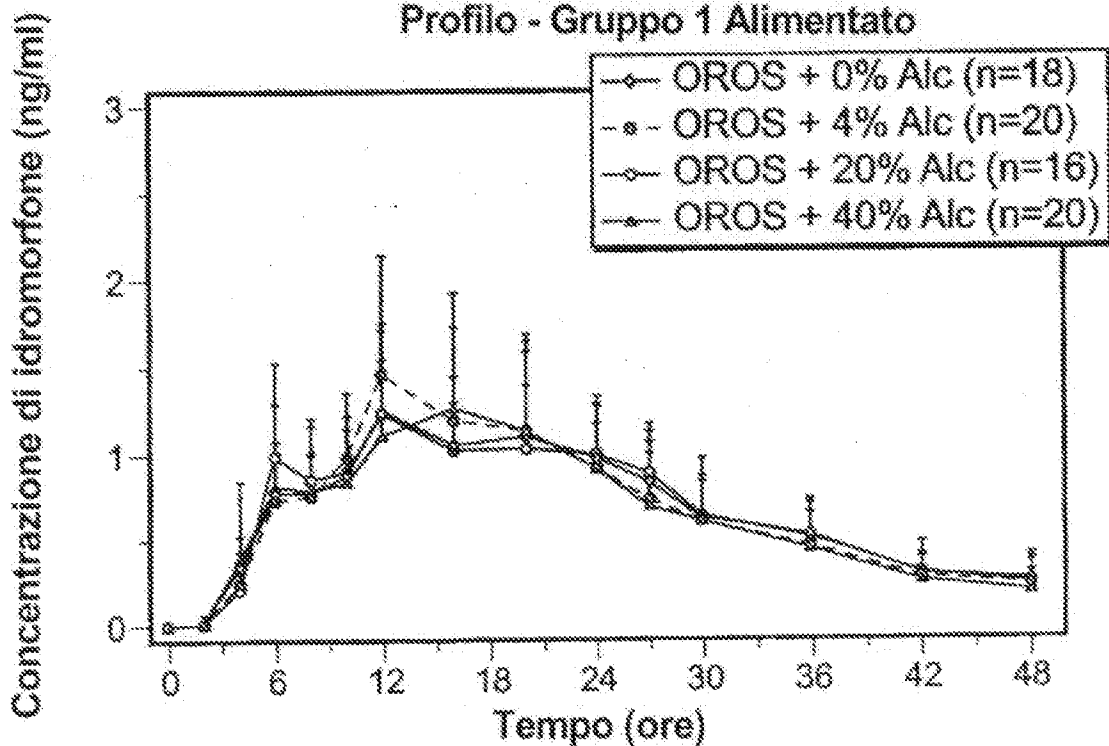
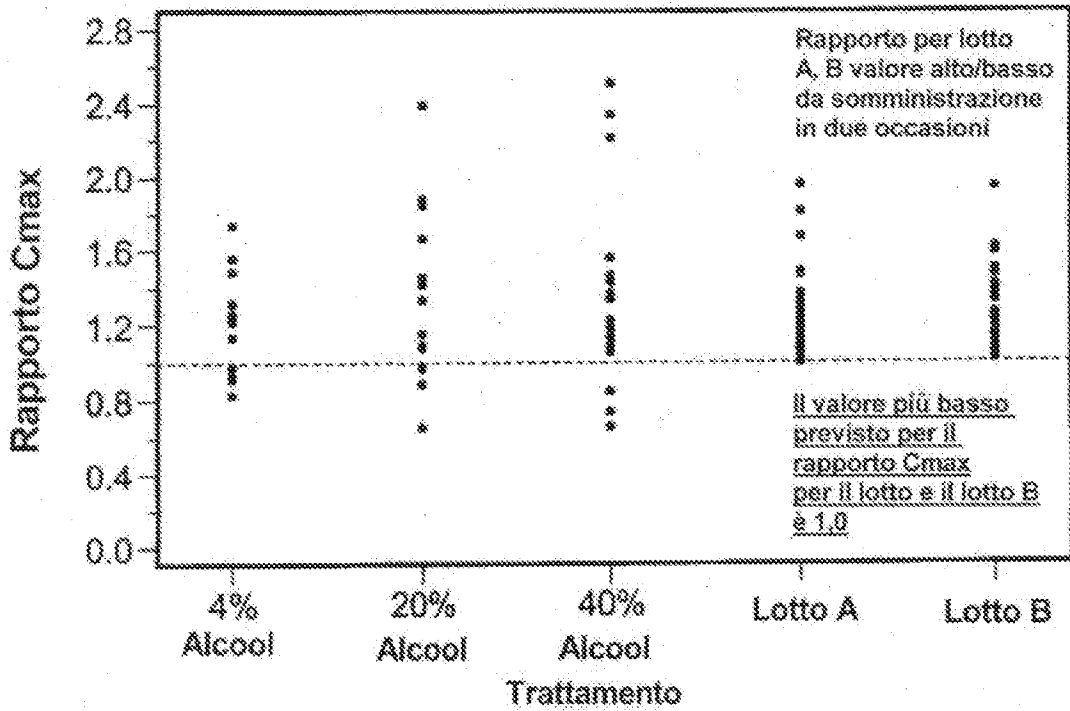


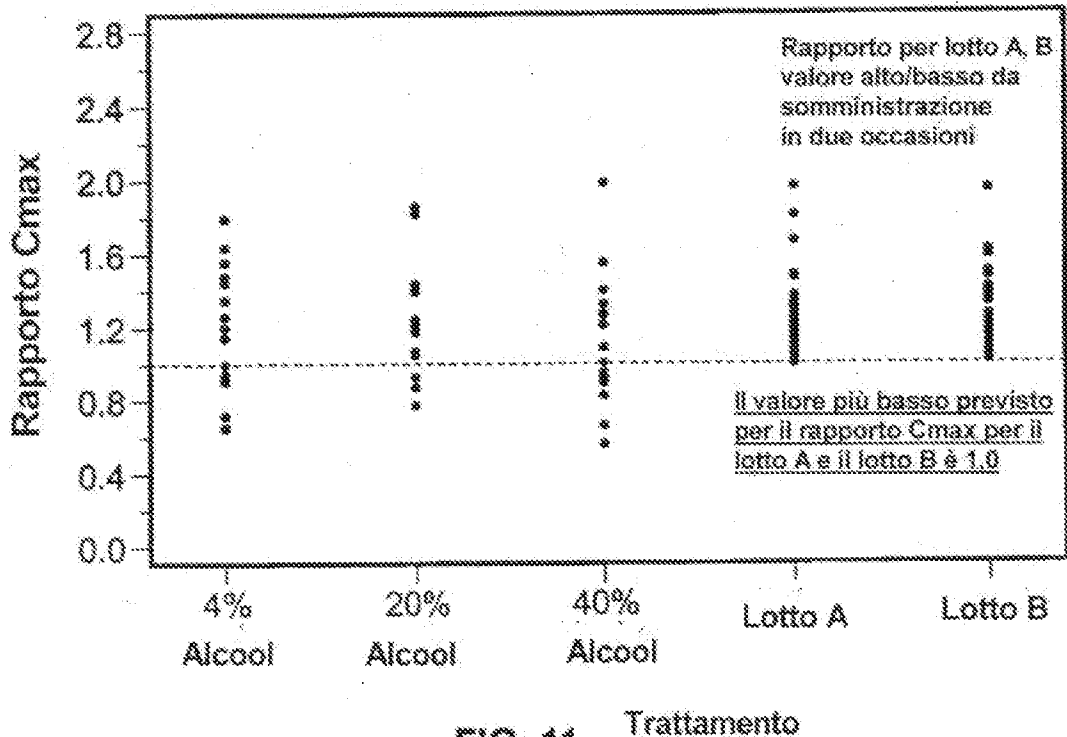
FIG. 9

**Rapporti Cmax individuali: gruppo 1 studio su alcool vs studio su somministrazione in replicato**



**FIG. 10**

**Rapporti Cmax individuali: gruppo 2 studio su alcool vs studio su somministrazione in replicato**



**FIG. 11**

Rilascio di ossicodone HCl da formulazioni con e senza alcool stearilico

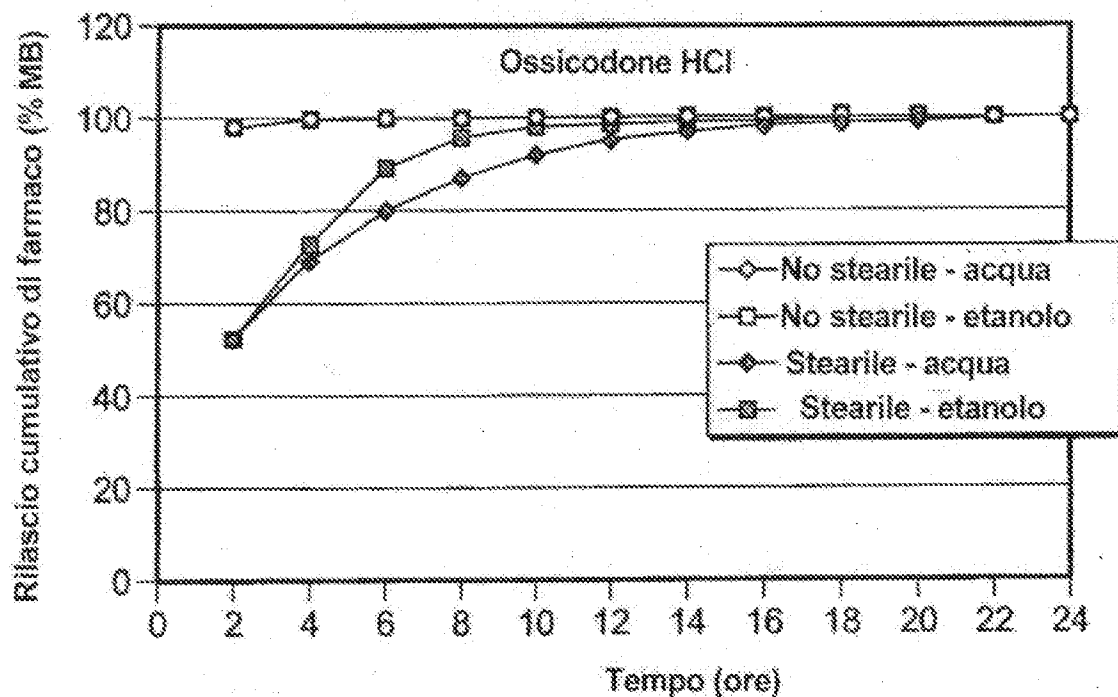


FIG. 12

Rilascio di idromorfone HCl da formulazioni con e senza alcool stearilico

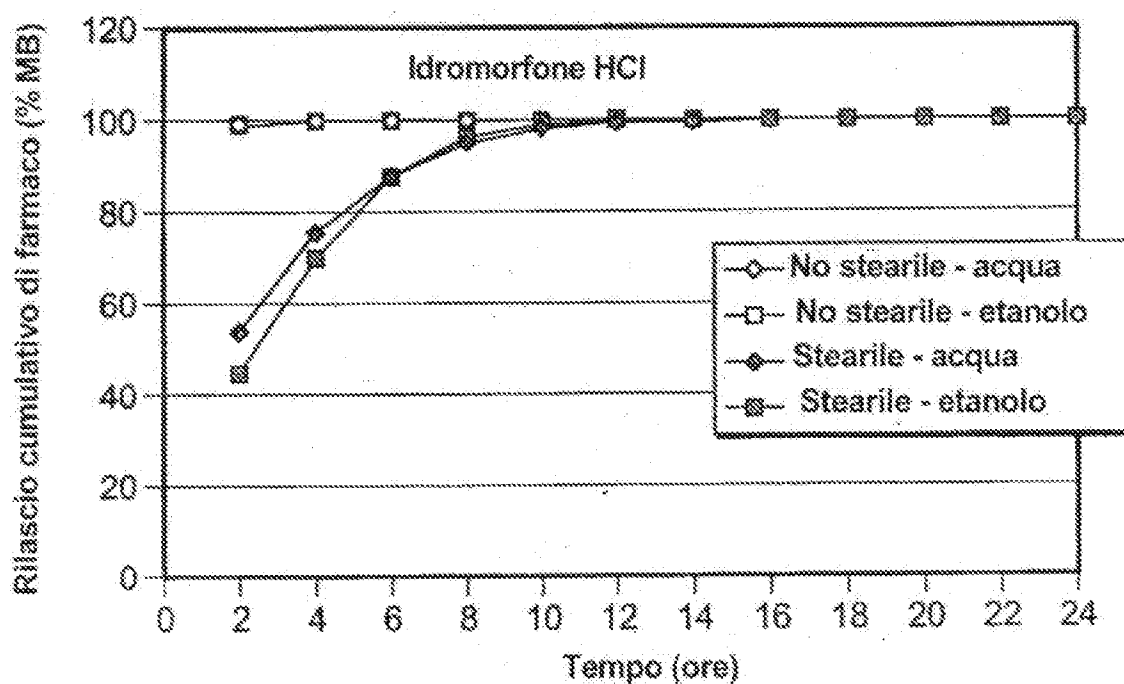


FIG. 13

Effetto di Eudragit R RS PO su rilascio di farmaco ossicodone Hcl

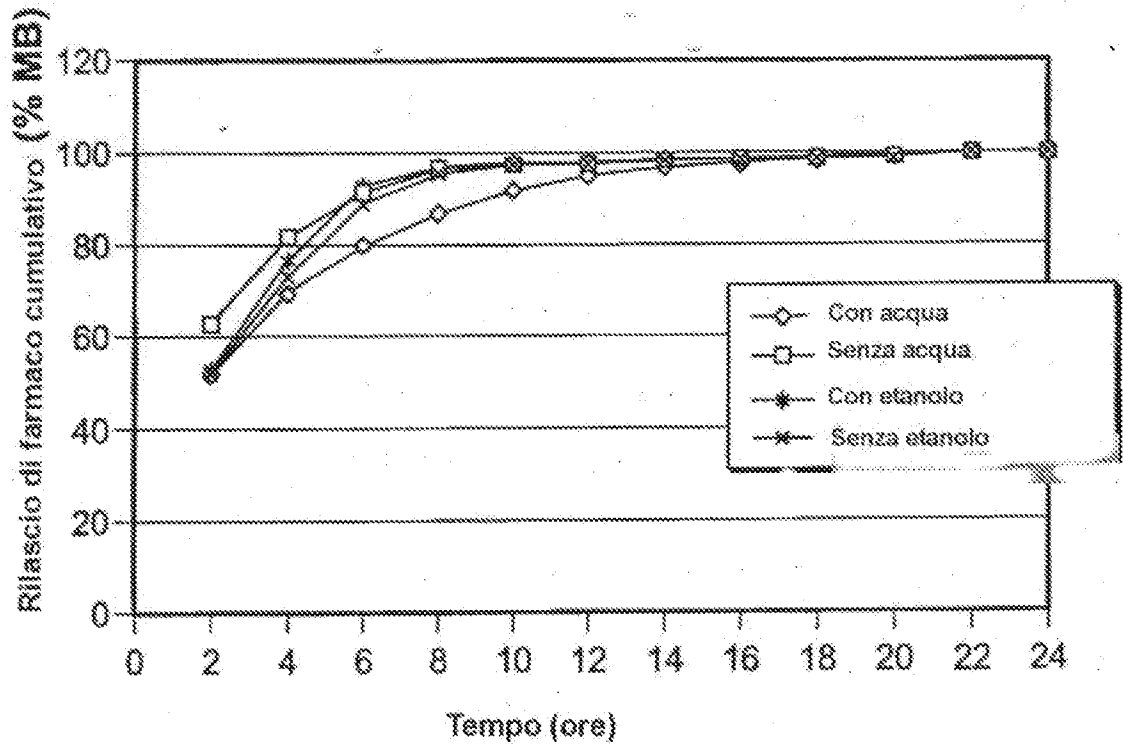


FIG. 14

Effetto di Edragit R RS PO su rilascio di farmaco idromorfone Hcl

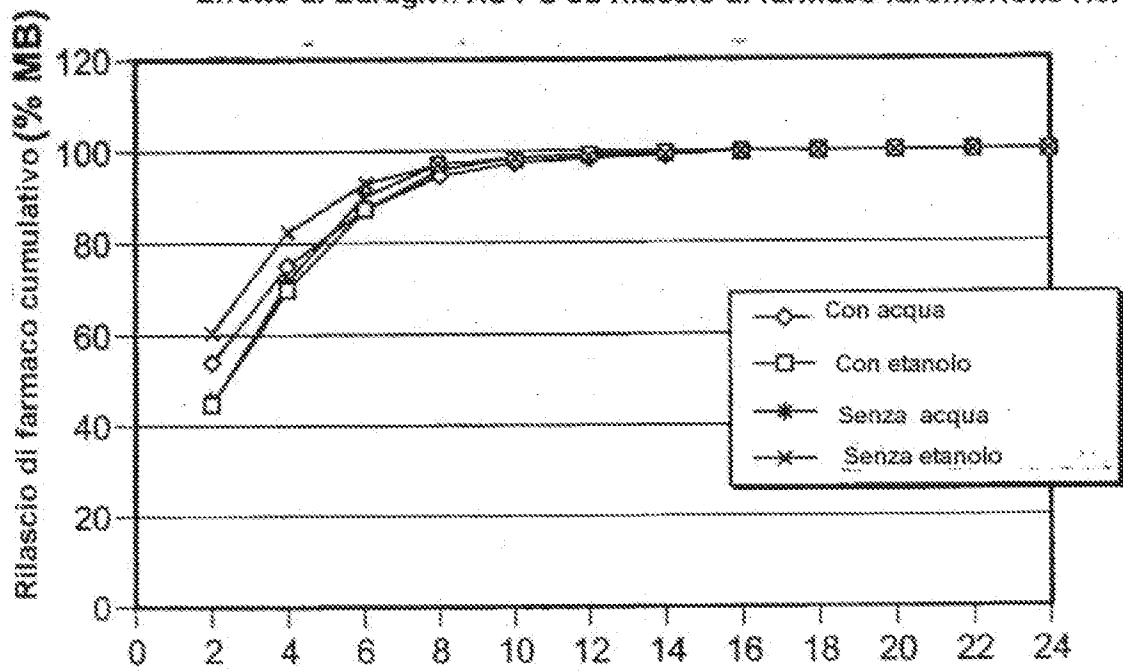


FIG. 15

Effetti relativi di stearylalcol, cera di Carnauba e olio di ricino polioossile idrogenato 60 sulla funzionalità di rilascio di Hcl

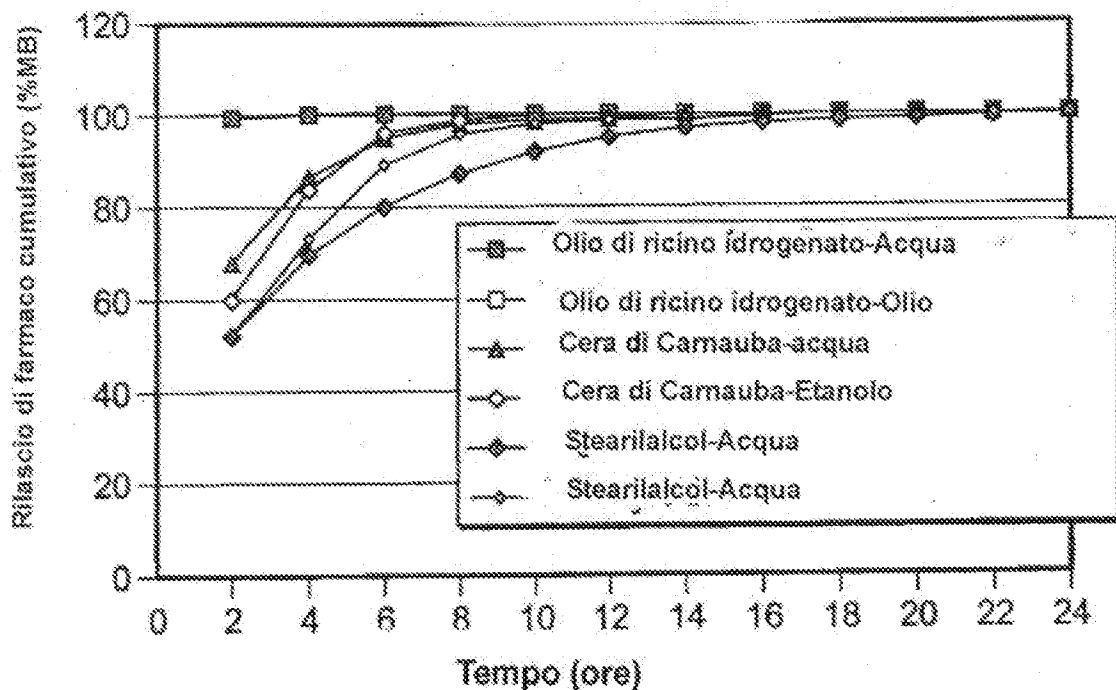


FIG. 16

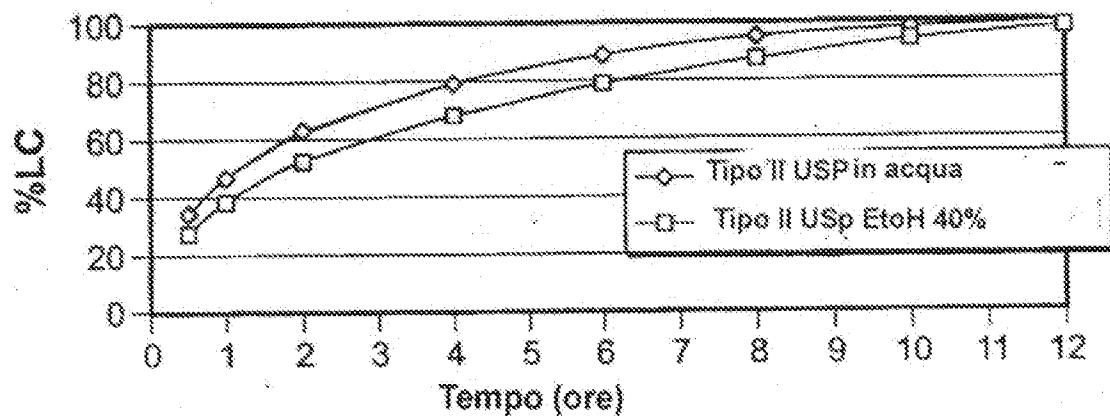


FIG. 17