



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 333 901**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06700652 .8**

(96) Fecha de presentación : **17.01.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1838318**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

(54) Título: **Uso de oxicodona para tratar el dolor visceral.**

(30) Prioridad: **18.01.2005 US 645490 P**

(73) Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2010

(72) Inventor/es: **Drewes, Asbjorn Mohr y
Nielsen, Lars Arendt**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2010

(74) Agente: **Mir Plaja, Mireia**

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

DESCRIPCIÓN

Uso de oxicodona para tratar el dolor visceral.

5 La presente invención se refiere al tratamiento del dolor visceral.

Hay una continuidad necesidad de medicaciones analgésicas que sean adecuadas para tratar eficazmente el dolor visceral, y en especial el dolor visceral agudo. El dolor profundo de los órganos internos es una causa común de visitas a los médicos y de larga baja por enfermedad en el mundo occidental. Las causas del dolor visceral pueden buscarse en estados tanto orgánicos como funcionales, pero lo que es común a éstos es que hay activación compleja del sistema nervioso. En muchos casos, el dolor visceral persiste a pesar de haber sido completa o parcialmente eliminada la causa original. En muchos casos se usa corrientemente morfina para el tratamiento del dolor visceral de moderado a severo.

10 Hay también una necesidad continuada de medicaciones analgésicas que sean capaces de proporcionar un alivio del dolor con gran eficacia reduciendo al mismo tiempo la posibilidad de que se produzcan efectos indeseables.

15 En consecuencia, es sumamente deseable contar con medicaciones analgésicas que proporcionen un alivio del dolor con alta eficacia a bajas dosificaciones a fin de evitar o al menos reducir los efectos indeseables y en especial los efectos secundarios que se observan a dosificaciones más altas o para determinados analgésicos específicos.

20 A pesar de que se prescriben opioides con una frecuencia que va en aumento, es limitado el conocimiento de su efecto en el dolor visceral. Sin embargo es sabido que, además de los efectos analgésicos, la morfina puede también ocasionar una serie de efectos indeseables entre los que se incluyen, por ejemplo, los miembros del grupo que consta de depresión respiratoria, náusea, vómitos, mareo, obnubilación mental, disforia, prurito, constipación, incremento de la presión del tracto biliar, retención urinaria e hipotensión.

25 Es muy variable el efecto de ciertos agentes activos en los pacientes. El dolor visceral se diferencia de muchas maneras del dolor en la piel, y es a menudo más difícil de tratar.

30 Se sugieren en la literatura distintos tipos de dolor asociado a enfermedad de las vísceras. Estos tipos comprenden el dolor visceral verdadero o localizado, el dolor visceral referido, el dolor parietal localizado y el dolor parietal referido. La presente invención especialmente se refiere al tratamiento del dolor visceral verdadero o localizado.

35 El dolor visceral verdadero a menudo se produce al principio en la enfermedad y está caracterizado por un dolor vago, difuso, sordo y ligero que es localizado pero puede tener tendencia a radiar. Dicho dolor puede ir acompañado por una sensación de malestar, y, cuando es severo, induce fuertes fenómenos autonómicos tales como sudación, respuestas vasomotoras, bradicardia, náusea y vómitos, y a veces una reacción de alarma. Este dolor se siente habitualmente en la línea media y profundamente en el cuerpo.

40 Hay una variedad de estados en los cuales puede existir dolor visceral. Por ejemplo, el dolor de pancreatitis, el dolor de parto, el dolor de cirugía abdominal asociada a fíleo, el dolor en el síndrome del intestino irritable y el dolor abdominal en la dispepsia no ulcerosa o en la dismenorrea. Análogamente, el dolor de hígado, el dolor de riñón, el dolor epigástrico, el dolor pleural, el cólico biliar doloroso y el dolor de apendicitis pueden ser todos ellos considerados como dolor visceral. Es también visceral el dolor o la presión subesternal del infarto de miocardio inicial. Pueden 45 occasionar dolor visceral las enfermedades del estómago, del duodeno o del colon. Y hay más.

50 Según una realización de la presente invención se ha descubierto que es posible tratar eficazmente el dolor visceral de moderado a severo administrando medicaciones analgésicas que comprendan al opioide oxicodona o a sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, se ha descubierto que el dolor visceral, y especialmente el dolor visceral agudo (es decir, no crónico) puede ser eficazmente tratado administrando oxicodona a razón de una dosificación que sea más baja que la correspondiente dosificación de otros opioides como la morfina. En consecuencia, la presente invención *inter alia* se refiere a un método para tratar eficazmente el dolor visceral de moderado a severo administrando oxicodona a razón de dosificaciones relativamente bajas.

55 Según una realización de la presente invención se ha descubierto que tratar el dolor visceral con una dosificación específica de oxicodona es más eficaz que tratar el mismo dolor visceral con una correspondiente dosificación más alta de morfina, mientras que se observa casi el mismo efecto si se trata el dolor cutáneo o muscular administrando correspondientes dosificaciones de oxicodona o morfina. En otras palabras, según la presente invención se ha descubierto que el dolor visceral, y especialmente el dolor visceral agudo de moderado a severo, puede ser eficazmente tratado administrando oxicodona a razón de dosificaciones relativamente bajas, mientras que la "correspondiente dosificación" de morfina sería menos eficaz para tratar el mismo dolor visceral. Según la presente invención, la "correspondiente dosificación" de morfina no significa la misma cantidad cuantitativa de morfina, sino que se refiere a la habitual cantidad equipotente de morfina, es decir, a la cantidad de morfina que habitualmente le proporciona al paciente un similar alivio del dolor. La habitual relación de pesos equipotentes de morfina a oxicodona para administración oral es de 65 aproximadamente 2:1 (la correspondiente relación molar es de aproximadamente 1,8:1).

Según otra realización de la invención se aporta el tratamiento selectivo del dolor visceral de moderado a severo en un paciente, comprendiendo dicho tratamiento la administración de oxicodona en una cantidad eficaz para propor-

ES 2 333 901 T3

cionar analgesia en el paciente que tenga necesidad de ello. La presente invención por primera vez permite realizar el tratamiento selectivo del dolor visceral de moderado a severo, puesto que no era sabido antes de la presente invención que este dolor específico puede ser tratado eficazmente administrando oxicodona a razón de bajas dosificaciones, mientras que otros opioides (como la morfina) son menos eficaces a razón de dosificaciones que habrían sido consideradas

5 equipotentes por el experto en la materia. Según la presente invención, los pacientes que padeczan exclusivamente de dolor visceral agudo no serían o no seguirían siendo tratados con los opioides que se usan comúnmente con esta finalidad (como la morfina, la hidromorfona, la oximorfona, la codeína y la hidrocodona), sino con oxicodona. En consecuencia, la presente invención abre una nueva ventana terapéutica para el opioide oxicodona.

10 Según otra realización de la invención se aporta el tratamiento del dolor visceral de moderado a severo en un paciente que ya esté siendo tratado con morfina o una sal de la misma, comprendiendo dicho tratamiento los pasos de:

(a) discontinuar el tratamiento con morfina; y

15 (b) administrar oxicodona o una sal de la misma en una cantidad de menos de un 50% en peso de la morfina o sal de la misma.

Según otra realización de la invención se aporta el tratamiento del dolor visceral de moderado a severo en un paciente que ya esté siendo tratado con hidromorfona, oximorfona, codeína, hidrocodona o sales de las mismas, comprendiendo dichos tratamientos los pasos de:

20 (a) discontinuar el tratamiento con hidromorfona, oximorfona, codeína, hidrocodona o sales de las mismas; y

25 (b) administrar oxicodona o una sal de la misma en una cantidad inferior al peso equipotente de la hidromorfona, la oximorfona, la codeína, la hidrocodona o las sales de las mismas.

Una realización de la presente invención también permite el tratamiento del dolor visceral agudo administrando oxicodona a razón de una dosificación que sea lo suficientemente baja como para reducir o evitar los efectos secundarios indeseados. Esto significa que pueden alcanzarse niveles terapéuticos sin o con menos efectos secundarios concurrentes tales como náusea, vómitos, constipación y somnolencia, que pueden ir asociados a los altos niveles de oxicodona en sangre.

El descubrimiento de que el dolor visceral puede ser tratado eficazmente administrando bajas dosificaciones de oxicodona permite el uso de formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación sostenida. Puede preferirse según la presente invención tratar el dolor visceral y especialmente el dolor visceral agudo administrando formas posológicas con contenido de oxicodona para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. Según la presente invención puede ser especialmente preferido usar formulaciones de liberación sostenida con contenido de oxicodona donde la dosificación no sobrepase los 40 mg de oxicodona, preferiblemente no sobrepase los 30 mg de oxicodona, y aun más preferiblemente no sobrepase los 10 mg de oxicodona. Según la presente invención puede ser sumamente preferido usar formulaciones de liberación sostenida con contenido de oxicodona y preferiblemente formas posológicas para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día que comprendan aproximadamente 10 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 6 mg o aproximadamente 5 mg de oxicodona. También se prefiere en ciertas realizaciones usar oxicodona o sales de la misma en forma de una única entidad, como p. ej. oxicodona o sales de la misma sin APAPs (APAPs = acetaminofenos) u otros agentes activos.

La presente invención se refiere al tratamiento del dolor visceral que incluye el dolor de pancreatitis, el dolor de parto, el dolor de cirugía abdominal asociada a ileo, el dolor en el síndrome del intestino irritable, el dolor abdominal en la dispepsia no ulcerosa o en la dismenorrea, el dolor de hígado, el dolor de riñón, el dolor epigástrico, el dolor pleural y el cólico biliar doloroso y el dolor de apendicitis administrando medicaciones analgésicas que comprendan la oxicodona en solitario o en combinación con otros agentes activos y en especial con otros analgésicos. Además, la presente invención se refiere al tratamiento del dolor visceral resultante de enfermedades del estómago, del duodeno o del colon, o de la enfermedad de Crohn, del dolor de la vesícula biliar, del dolor menstrual severo y de ciertos estados dolorosos postoperatorios. La presente invención también se refiere al tratamiento del dolor visceral moderado, moderadamente severo y/o severo.

La forma posológica a usar para tratar el dolor visceral según la presente invención preferiblemente es una forma posológica oral tal como una tableta o cápsula, pero podría también ser un suppositorio o cualquier otra forma posológica sólida o líquida que pueda ser administrada oralmente, mediante implante, parenteralmente, sublingualmente o rectalmente. Preferiblemente, la formulación según la presente invención es una tableta o cápsula oral o cualquier otra adecuada forma posológica unitaria oral.

Según la presente invención, el dolor visceral puede ser tratado administrando oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y sales similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y sales similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina y sales similares; sales de ácidos inorgánicos tales como

ES 2 333 901 T3

hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y sales similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato y sales similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y sales similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y sales similares.

5 Las formulaciones con contenido de oxicodona que son adecuadas para tratar el dolor visceral según la presente invención pueden ser formulaciones de liberación inmediata o formulaciones de liberación sostenida. Puede preferirse usar formulaciones de liberación sostenida para tratar el dolor visceral, y puede ser especialmente ventajoso administrar formas posológicas que comprendan oxicodona y sean para administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

10 En ciertas realizaciones tal forma posológica oral incluye un material de liberación sostenida que es incorporado a una matriz junto con la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para así obtener la liberación sostenida de la oxicodona. El material de liberación sostenida puede ser hidrofóbico o hidrofílico, según se deseé.

15 La forma posológica oral puede ser preparada en forma de gránulos, esferoides, multiparticulados de matriz, etc. que comprendan oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz de liberación sostenida, que puede ser comprimida en forma de tableta o encapsulada. La forma posológica oral puede opcionalmente incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (como p. ej. diluyentes, aglutinantes, colorantes, lubricantes, etc.).

20 Una lista no limitativa de adecuados materiales de liberación sostenida que pueden ser incluidos en una matriz de liberación sostenida de una forma posológica que puede ser usada para tratar el dolor visceral según la presente invención incluye a los miembros del grupo que consta de materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca, y aceites tales como aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. Sin embargo puede usarse según la presente invención cualquier

25 material hidrofóbico o hidrofílico de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir la propiedad de liberación sostenida de la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los polímeros de liberación sostenida preferidos incluyen a los miembros del grupo que consta de alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; y éteres de celulosa, y especialmente hidroxialquilcelulosas (especialmente hidroxipropilmetylcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Los polímeros y copolímeros de ácido acrílico y

30 metacrílico preferidos incluyen a los miembros del grupo que consta de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, acrilato de etilo, metacrilato de trimetilamonioetilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido) de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

35 Están descritas por ejemplo en los documentos WO 02/087512 y EP 0 576 643 formulaciones con contenido de oxicodona que pueden ser usadas para tratar el dolor visceral según la presente invención.

40 La EP 0 576 643 se refiere a una forma posológica oral sólida de liberación controlada, comprendiendo la forma posológica una cantidad terapéuticamente eficaz de oxicodona o una sal de la misma en una matriz.

45 Las formas posológicas orales que se describen en el documento EP 0 576 643 pueden ser especialmente adecuadas para la presente invención. Las formas posológicas según la EP 0 576 643 incluyen formulaciones para administración "dos veces al día". La forma posológica oral puede presentarse por ejemplo en forma de gránulos, esferoides o pellets en una cápsula o en cualquier otra forma sólida adecuada.

50 Según la presente invención puede ser preferido que la forma posológica oral contenga entre 1 y 50 mg, preferiblemente entre 1 y 15 mg, más preferiblemente entre 5 y 10 mg y en especial poco más o menos 5 mg de oxicodona clorhidrato. Como alternativa, la forma posológica puede contener las mismas cantidades o cantidades equivalentes molares de otras sales de oxicodona o de la base de oxicodona.

55 La matriz de la forma posológica a usar para tratar el dolor visceral según la presente invención puede preferiblemente ser una matriz de liberación controlada, a pesar de que pueden usarse también matrices de liberación normal que tengan un recubrimiento que controle la liberación del fármaco. Los materiales adecuados para inclusión en una matriz de liberación controlada comprenden a los miembros del grupo que consta de:

60 (a) Polímeros hidrofílicos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros son preferidos los éteres de celulosa, y en especial las hidroxialquilcelulosas y las carboxialquilcelulosas. La forma posológica puede contener entre un 1% y un 80% (en peso) de al menos un polímero hidrofílico o hidrofóbico.

65 (b) Hidrocarburos sustituidos o insustituidos de cadena larga (de C8-C50, y en especial de C12-C40) digestibles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerílicos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Son preferidos los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25°C y 90°C. De éstos son preferidos los materiales de hidrocarburos de cadena larga y los alcoholes grasos (alifáticos). La forma posológica puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digestible.

ES 2 333 901 T3

(c) Polialquilenglicos. La forma posológica puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un polialquilenglico.

Una particular matriz adecuada comprende al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble, al menos un alcohol alifático de C12-C36, y preferiblemente de C14-C22, y opcionalmente al menos un polialquilenglico.

La hidroxialquilcelulosa que es al menos una puede preferiblemente ser una hidroxi(C1 a C6)alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa y especialmente hidroxietilcelulosa. La cantidad de la hidroxialquicelulosa que es al menos una en la forma posológica oral vendrá determinada, inter alia, por la precisa velocidad de liberación de oxicodona que se requiera. Preferiblemente sin embargo, la forma posológica oral contiene entre un 5% y un 25%, y especialmente entre un 6,25% y un 15% (en peso) de la hidroxialquilcelulosa que es al menos una.

El alcohol alifático que es al menos uno puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En realizaciones particularmente preferidas, sin embargo, el alcohol alifático que es al menos uno es alcohol cetílico o alcohol cetoestearílico. La cantidad del alcohol alifático que es al menos uno en una forma posológica oral vendrá determinada por la precisa velocidad de liberación de oxicodona que se requiera.

Según otra realización preferida, la composición de liberación controlada puede comprender de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 25% de resina acrílica y de aproximadamente un 8 a aproximadamente un 40% en peso de alcohol alifático en peso de la forma posológica total. Una resina acrílica particularmente preferida comprende a la Eudragit® RS 30D, que es suministrada comercialmente por la Rohm Pharma.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, una matriz de liberación controlada puede también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en el arte farmacéutico.

Como alternativa a una matriz de liberación controlada, la forma posológica a usar para tratar el dolor visceral puede comprender una matriz de liberación normal que tenga un recubrimiento que controle la liberación del fármaco. En realizaciones particularmente preferidas de este aspecto de la invención, la forma posológica puede comprender esferoides con recubrimiento pelicular que contengan ingrediente activo y un agente esferonizante no hidrosoluble. El vocablo "esferoide" es conocido en el arte farmacéutico y significa un gránulo esférico que tiene un diámetro de entre 0,5 mm y 2,5 mm, y en especial de entre 0,5 mm y 2 mm. Los detalles relativos a los esferoides con recubrimiento pelicular y a la fabricación de las formas posológicas anteriormente mencionadas están también descritos en la EP 0 576 643, que queda incorporada a la presente por referencia.

Las formulaciones de liberación controlada con contenido de oxicodona que pueden ser especialmente adecuadas para tratar el dolor visceral según la presente invención pueden comprender oxicodona clorhidrato, lactosa (secada por pulverización), Povidona, Eudragit® RS 30 D (sólidos), Triacetina®, alcohol estearílico, talco y estearato de magnesio.

Están descritas en el documento WO 02/087512 adicionales formulaciones de liberación sostenida que contienen oxicodona y son adecuadas para tratar el dolor visceral según la presente invención.

Según la presente invención, puede preferirse usar una forma posológica que proporcione un efecto analgésico por espacio de al menos aproximadamente 24 horas tras administración oral en estado estacionario; y que la forma posológica proporcione una relación media de C24/Cmáx de oxicodona de 0,6 a 1,0 tras administración oral en estado estacionario a los pacientes. En ciertas realizaciones de la invención, la forma posológica tras administración a los pacientes puede proporcionar un $T_{\text{máx}}$ medio de oxicodona *in vivo* de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas (como p. ej. de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas) tras administración en estado estacionario de la forma posológica. A los efectos de la presente invención, el vocablo "medio", cuando se le usa para definir un valor farmacocinético (como p. ej. el $T_{\text{máx}}$) representa la media aritmética medida en una población de pacientes. En ciertas realizaciones de la invención, el $T_{\text{máx}}$ medio de oxicodona *in vivo* puede ser de aproximadamente 6,5 horas a aproximadamente 17 horas, de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas, de aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas tras administración en estado estacionario de la forma posológica. La expresión "estado estacionario" significa que la cantidad del fármaco que llega al sistema es aproximadamente igual a la cantidad del fármaco que sale del sistema. Así, en "estado estacionario", el cuerpo del paciente elimina la droga aproximadamente a la misma velocidad a la que la droga pasa a estar disponible para el sistema del paciente mediante absorción en la corriente sanguínea.

En ciertas realizaciones la forma posológica oral de liberación sostenida que puede ser usada para tratar el dolor visceral según la presente invención comprende una matriz que incluye un material de liberación sostenida y oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, la matriz es comprimida en forma de una tableta y puede ser opcionalmente recubierta con un recubrimiento que además del material de liberación sostenida de la matriz pueda controlar la liberación de la oxicodona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma desde la formulación, para que así se mantengan dentro del margen terapéutico a lo largo de un prolongado periodo de tiempo los niveles de ingrediente activo en sangre. En ciertas realizaciones alternativas, la matriz puede ser encapsulada.

En ciertas realizaciones la forma posológica oral de liberación sostenida a usar según la presente invención puede ser una forma posológica osmótica que comprenda un núcleo de una sola capa o de dos capas que comprenda oxico-

ES 2 333 901 T3

dona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un polímero expansible; una membrana semipermeable que rodee al núcleo; y un pasaje dispuesto en la membrana semipermeable para la liberación sostenida de la oxicodona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para que al ser dicha forma posológica administrada a los pacientes se mantengan dentro del margen terapéutico por espacio de un prolongado periodo de tiempo los niveles de ingrediente activo en sangre.

En ciertas realizaciones la forma posológica oral de liberación sostenida a usar según la presente invención comprende un núcleo en sustancia homogéneo que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un polímero expansible; una membrana semipermeable que rodea al núcleo; y un pasaje dispuesto en la membrana semipermeable para la liberación sostenida de la oxicodona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para que al ser dicha forma posológica administrada a los pacientes se mantengan dentro del margen terapéutico a lo largo de un prolongado periodo de tiempo los niveles de ingrediente activo en sangre.

Está descrita en la EP 1 449 531 otra forma posológica analgésica oral de liberación sostenida que puede ser adecuada para el uso según la presente invención. Dicha forma posológica comprende una combinación de un material extrusionado farmacéutico en forma de multiparticulados que incluyen de 5 mg a 400 mg de oxicodona o una sal de la misma dispersados en una matriz. La EP 1 449 531 también se refiere en parte a nuevas formas posológicas orales de liberación sostenida hechas por extrusión en estado de fusión que comprenden un material hidrofóbico farmacéuticamente aceptable, un retardante seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ceras, alcoholes grasos y ácidos grasos, y un fármaco. El material extrusionado puede ser dividido en dosis unitarias del analgésico opioide. Las dosis unitarias de multiparticulados pueden ser entonces incorporadas a una formulación posológica farmacéutica sólida, p. ej. mediante compresión o conformación en forma de tabletas, poniendo la cantidad necesaria dentro de una cápsula de gelatina, o bien dándole al producto extrusionado la forma de un suppositorio.

Están descritas en los documentos que se indican a continuación adicionales matrices de liberación controlada o formas posológicas de liberación controlada que pueden ser adecuadas según la presente invención:

La EP 0 548 448 se refiere a una forma posológica sólida y estabilizada de liberación controlada que tiene un recubrimiento derivado de una dispersión acuosa de etilcelulosa y es obtenida recubriendo un sustrato que incluye un agente terapéuticamente activo con una dispersión acuosa de etilcelulosa y curando luego el sustrato recubierto a una temperatura y una humedad relativa elevadas hasta un nivel adecuado por encima de las condiciones ambientes hasta que la forma posológica recubierta alcanza un estabilizado perfil de disolución que prácticamente no se ve afectado por la exposición a condiciones de almacenamiento a elevada temperatura y/o elevada humedad relativa.

La EP 0 531 611 se refiere a una forma posológica de liberación controlada que tiene una matriz de alginato sódico y una sal de calcio. Cuando la composición es para administrar rectalmente, la matriz se combina con un agente terapéuticamente activo y una adecuada base de suppositorio. Cuando la composición es para administrar oralmente, la matriz incluye adicionalmente un alcohol alifático superior.

La EP 0 553 392, la EP 0 630 646 y la EP 0 636 366 se refieren a formas posológicas de liberación controlada que tienen ciertos recubrimientos. La EP 0 647 448 y la EP 0 698 389 también se refieren a formulaciones opioides administrables oralmente que proporcionan una liberación controlada o sostenida del agente activo.

Se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 5.478.577, 5.672.360, 5.958.459, 6.103.261, 6.143.322, 5.965.161, 5.958.452 y 5.968.551 formulaciones opioides de liberación sostenida para administración una vez al día.

Además hay también preparaciones orales con contenido de oxicodona que están disponibles comercialmente y pueden ser usadas para tratar el dolor visceral según la presente invención. Estas preparaciones con contenido de oxicodona que están disponibles comercialmente incluyen la Oxynorm® (preparación de liberación inmediata) y la OxyContin®. El producto llamado OxyContin es un analgésico de liberación controlada que es suministrado comercialmente por la Purdue Pharma L.P. El OxyContin® está disponible en concentraciones de dosificación de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg. El OxyContin es también suministrado comercialmente en el R.U. por la Napp Pharmaceuticals en una concentración de dosificación de 5 mg. Según la presente invención pueden ser preferidas las preparaciones de baja dosificación. Pueden ser especialmente preferidas las formas posológicas que tienen una matriz tipo OxyContin® y comprenden aproximadamente 5 mg de oxicodona clorhidrato.

Puede preferirse según la presente solicitud de patente aportar una forma posológica que comprenda una combinación de agonista opioide y antagonista opioide a fin de reducir o impedir el potencial de abuso. Adecuadas formas posológicas que comprenden combinaciones de agonista opioide y antagonista opioide están descritas, por ejemplo, en los documentos WO 99/32119, WO 99/32120, WO 01/58447, WO 03/013479 y WO 03/013476.

Se hace a continuación referencia a distintos aspectos de la presente invención.

Debe entenderse que a los efectos de la presente invención las expresiones que se indican a continuación tienen los significados siguientes:

A efectos de la presente invención, la expresión “dolor visceral” queda definida como una expresión que se refiere al dolor dentro de las vísceras del cuerpo humano, y especialmente al dolor de los órganos internos.

ES 2 333 901 T3

A efectos de la presente invención, la expresión “dolor visceral agudo” queda definida como una expresión que se refiere al dolor visceral que no es crónico.

5 A efectos de la presente invención, la expresión “eficaz” en conexión con el efecto analgésico queda definida como una satisfactoria reducción o eliminación del dolor, junto con el proceso de un nivel tolerable de efectos secundarios según determinación efectuada por el paciente humano.

10 A efectos de la presente invención, la expresión “tratar selectivamente” queda definida como una expresión que se refiere al uso selectivo de oxicodona para tratar eficazmente un dolor específico, y concretamente un dolor visceral agudo. El tratamiento del dolor visceral p. ej. con morfina también conduciría a la obtención de cierto efecto analgésico, pero no se consideraría “selectivo” puesto que tal efecto analgésico sería muy inferior en comparación con la oxicodona y también se observaría para otro dolor. En otras palabras, para el tratamiento del dolor visceral con morfina no se observaría efecto selectivo alguno.

15 La presente invención incluye los aspectos siguientes:

Según un aspecto de la presente invención, se aporta un método que es para tratar eficazmente el dolor visceral y comprende el paso de administrar oxicodona a razón de una dosificación que sea lo suficientemente baja como para reducir o evitar los efectos secundarios indeseados.

20 Segundo otro aspecto de la presente invención, se aporta un método que es para tratar eficazmente el dolor visceral y comprende el paso de administrar una forma posológica con contenido de oxicodona, donde la forma posológica proporciona una liberación inmediata o una liberación sostenida de la oxicodona.

25 Segundo otro aspecto de la presente invención, se aporta un método que es para tratar eficazmente el dolor visceral y comprende el paso de administrar oxicodona a razón de una dosificación que proporcione un efecto mucho mejor que el de la dosificación oralmente equipotente de morfina o de otro opioide, donde la equipotencia se refiere al tratamiento del dolor cutáneo y muscular.

30 Segundo un aspecto adicional de la presente invención, se aporta un método para tratar *selectivamente* el dolor visceral agudo en un paciente, comprendiendo el método el paso de administrar oralmente oxicodona en una cantidad eficaz para proporcionar analgesia en un paciente que tenga necesidad de ello.

35 Según otra realización de la invención se aporta un método para tratar el dolor visceral de moderado a severo en un paciente que ya esté siendo tratado oralmente con morfina o una sal de la misma, comprendiendo el método los pasos de:

(a) discontinuar el tratamiento oral con morfina; y

40 (b) administrar oralmente oxicodona o una sal de la misma en una cantidad de menos de un 50% en peso de la morfina o sal de la misma. Puede preferirse administrar oralmente oxicodona o una sal de la misma en una cantidad de menos de un 45% en peso, preferiblemente de menos de un 40% en peso, más preferiblemente de menos de un 35% en peso, aun más preferiblemente de menos de un 30% en peso, y con la máxima preferencia de un 25% en peso de la morfina o sal de la misma.

45 Además, la presente invención incluye los aspectos siguientes:

Un método para tratar el dolor visceral agudo administrando oxicodona a razón de una dosificación que es inferior a la correspondiente dosificación de morfina que se requiere para proporcionar el mismo efecto terapéutico.

50 Un método para tratar el dolor visceral administrando oxicodona a razón de una dosificación que es inferior a la correspondiente dosificación de morfina que se requiere para tratar con igual eficacia el mismo dolor visceral.

55 Un método para tratar eficazmente el dolor visceral administrando oralmente oxicodona a razón de una dosificación que es inferior a la dosificación equipotente de morfina oral, donde la equipotencia se refiere al tratamiento del dolor cutáneo y muscular. La relación en peso de la susodicha dosificación de oxicodona a la susodicha dosificación de morfina es preferiblemente de menos de 1:2, más preferiblemente de menos de 1:2,5, aun más preferiblemente de menos 1:3, y con la máxima preferencia, de menos de 1:4.

60 Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor visceral.

Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es usada para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor visceral agudo.

65 Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es usada para la fabricación de un medicamento para tratar selectivamente el dolor visceral.

ES 2 333 901 T3

Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde el medicamento es una forma posológica oral que contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Uso de una forma posológica oral de liberación controlada para la fabricación de un medicamento para controlar el dolor visceral en pacientes humanos, comprendiendo la forma posológica oral de liberación controlada:

a) de 5 mg a 80 mg de oxicodona o una sal de la misma;

b) una cantidad eficaz de una matriz de resina acrílica de liberación controlada, siendo dicha matriz de resina acrílica seleccionada de forma tal que la formulación aporta características de disolución *in vitro* considerablemente independientes del pH;

c) un diluyente farmacéutico.

Según la presente invención, la expresión “considerablemente independiente del pH” significa que la diferencia, en cualquier punto en el tiempo, entre la cantidad de oxicodona liberada a un pH de 1,2 y la cantidad liberada a un pH de 7,5 (según medición efectuada *in vitro* usando el Método de la Cesta de la USP (USP = Farmacopea Estadounidense) a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso) es de un 15%, y preferiblemente de un 10% (en peso sobre la base de la cantidad total de oxicodona o sal de la misma en la forma posológica) o menos.

Uso de una formulación posológica oral de liberación controlada para la fabricación de un medicamento para controlar el dolor visceral en pacientes humanos, comprendiendo la formulación posológica oral de liberación controlada:

a) aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal de la misma;

b) una cantidad eficaz de una matriz de resina acrílica de liberación controlada, siendo dicha matriz de resina acrílica seleccionada de forma tal que la formulación aporta características de disolución *in vitro* considerablemente independientes del pH; y

c) un diluyente farmacéutico.

Se describen adicionales aspectos en las reivindicaciones.

Según otro aspecto de la invención se aporta un método para tratar el dolor visceral de moderado a severo en un paciente, comprendiendo el método el paso de administrar repetidamente 5 mg de oxicodona de liberación sostenida dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día.

Según otro aspecto de la invención se aporta un método para tratar el dolor visceral de moderado a severo en un paciente, comprendiendo el método el paso de administrar repetidamente 10 mg de oxicodona de liberación sostenida una vez al día.

Debe entenderse que los siguientes aspectos de la presente invención pueden ser realizaciones específicas o preferidas de los precedentes aspectos de la presente invención:

Según la presente invención puede preferirse que el medicamento con contenido de oxicodona esté en forma de una forma posológica oral sólida tal como una tableta o cápsula.

Según la presente invención puede preferirse que la forma posológica oral con contenido de oxicodona proporcione una liberación inmediata de la oxicodona.

Según la presente invención puede preferirse que la forma posológica oral con contenido de oxicodona proporcione una liberación sostenida de la oxicodona.

Según la presente invención puede preferirse que la forma posológica de liberación sostenida con contenido de oxicodona sea administrada oralmente a razón de una vez al día o dos veces al día.

Según la presente invención puede preferirse que el medicamento con contenido de oxicodona comprenda oxicodona en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de entre 1 y 15 mg, más preferiblemente de entre 5 y 10 mg y en especial de aproximadamente 5 mg o una cantidad equivalente de sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Si el medicamento con contenido de oxicodona está en forma de una forma posológica de liberación sostenida que deba ser administrada a razón de una vez al día o de dos veces al día, la cantidad de oxicodona en algunos casos puede ser más alta y puede estar situada dentro de la gama de valores que va desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 160 mg, pero preferiblemente no será de más de 40 mg, más preferiblemente no será de más de 20 mg, y con la máxima preferencia no será de más de 10 mg.

Según otro aspecto de la invención se aporta un método para tratar el dolor visceral de moderado a severo en un paciente, comprendiendo el método los pasos de:

ES 2 333 901 T3

- (a) administrarle a un paciente humano una dosis unitaria que contenga oxicodona o una sal de la misma en una cantidad de 5 mg;
- 5 (b) supervisar los parámetros farmacodinámicos provocados por dicha dosis unitaria en dicho paciente humano y determinar si dichos parámetros farmacodinámicos son apropiados para el continuado tratamiento de dicho paciente en régimen de repetición;
- 10 (c) valorar al paciente ajustando la dosis de oxicodona o sal de la misma administrada al paciente administrando una dosis unitaria de oxicodona o sal de la misma con una distinta cantidad de oxicodona o sal de la misma si se determina que dichos parámetros farmacodinámicos no son satisfactorios, o manteniendo la dosis de oxicodona o sal de la misma en dicha dosis unitaria al nivel de una cantidad administrada anteriormente si se considera que dichos parámetros farmacodinámicos son apropiados;
- 15 (d) continuar el paso (c) de valoración ajustando la dosis de oxicodona o sal de la misma hasta que se alcancen en dicho paciente unos apropiados parámetros farmacodinámicos en estado estacionario; y
- 20 (e) continuar con la administración de la dosis de oxicodona o sal de la misma hasta quedar concluido el tratamiento. Puede preferirse que el paciente sea valorado con una dosis unitaria que contenga oxicodona o una sal de la misma en una cantidad de 5 mg a 10 mg.

25 Según otras realizaciones de la presente invención, el medicamento con contenido de oxicodona puede comprender otro agente activo, y preferiblemente otro agente analgésico opioide o no opioide. Se han descrito aquí anteriormente las combinaciones preferidas de oxicodona y otros agentes activos.

25 *Evidencia experimental*

Lo expuesto anteriormente queda también sustentado por la evidencia experimental a la que se alude a continuación.

30 Los estudios experimentales a los que se alude a continuación están basados en una comparación de distintos fármacos en voluntarios sanos aplicando dolor experimental, puesto que los estudios clínicos proporcionan una información insuficiente, debido en parte a la gran diferencia que existe entre los pacientes y debido en parte al hecho de que la mayoría de enfermedades producen muchos síntomas distintos del dolor, lo cual afecta a la valoración de la eficacia analgésica. El dolor experimental puede ser administrado bajo condiciones controladas en voluntarios sanos, con lo cual puede evitarse este sesgo. Sin embargo son necesarios varios estímulos experimentales para simular la compleja situación clínica. Es también necesario usar distintos opioides para obtener un conocimiento lo suficientemente diferenciado acerca del dolor profundo en distintos mecanismos del dolor, y una evaluación del espectro de acciones clínicas de los opioides. Para poner a prueba la eficacia de distintos opioides para tratar el dolor visceral se aplicó una batería de ensayos normalizados de estímulos cutáneos, musculares y viscerales. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la concentración de opioide en plasma.

35 En los últimos años han sido desarrollados métodos mediante los cuales pueden administrarse de manera reproducible estímulos profundos y viscerales. Estos métodos permiten la activación del sistema del dolor con distintos estímulos, con la posibilidad de activar varios tipos de rutas nerviosas en el mismo experimento. En el experimento que aquí se describe se ha comparado la eficacia de distintos opioides en distintos tipos de estímulos de la piel, de los músculos y del intestino en voluntarios sanos. El dolor cutáneo y muscular fue administrado mediante presión, corriente y temperatura (solamente en la piel). La estimulación de los órganos internos fue también producida mediante presión por medio de un balón situado en el fondo del esófago. El balón puede ser distendido y puede producir estímulos mecánicos que producen una sensación como de molestia/ligero dolor. Además pueden administrarse estímulos de frío y calor haciendo pasar por el balón agua a distintas temperaturas.

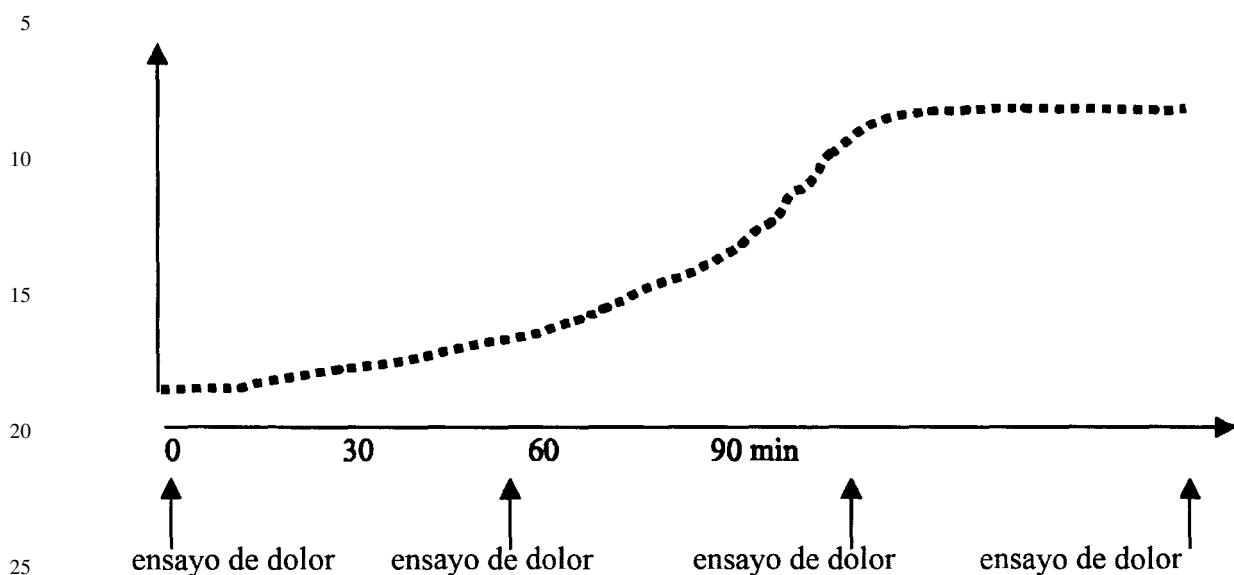
55 *Objetivo*

La finalidad del presente estudio era la de comparar la eficacia de dos distintos opioides en distintos modelos de dolor experimentales, donde el dolor inducido es muy similar al dolor clínico. El dolor experimental inducido debe por consiguiente activar distintas rutas de dolor visceral/profundo periférico en varios órganos bajo condiciones controladas. Durante el experimento la intensidad del dolor fue medida consecutivamente como resultado de un estímulo de dolor perfectamente definido, pero el efecto analgésico del opioide administrado oralmente está constituido según el gráfico siguiente:

ES 2 333 901 T3

Gráfico

Eficacia clínica prevista de un opioide administrado oralmente *



* Basado en análisis en plasma de los opioides y en el conocimiento de su distribución entre el plasma y el CNS (CNS = sistema nervioso central).

Cada uno de los experimentos fue realizado en voluntarios sanos e incluye 24 individuos de entre 18 y 65 años de edad, con una relación de varones/hembras de 1:1, sin previas enfermedades crónicas o recurrentes que ocasionen dolor. Los sujetos han sido también sometidos a un examen físico y han sido cribados con respecto a cualesquiera enfermedades con pruebas de orina (varillas de inmersión para proteína y azúcar) y con pruebas de sangre (hemoglobina, proteína C-reactiva, plaquetas, leucocitos, creatinina, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina) antes de ser incluidos en el estudio. La duración de cada uno de los subexperimentos será como máximo de 2 horas. Los sujetos fueron incluidos tres veces, con un mínimo de una semana entre cada experimento.

40 Diseño y métodos experimentales

En la serie de experimentos se comparó la morfina con la oxicodona. Además, ambos fármacos han sido comparados con un placebo. Las sustancias farmacológicas fueron sometidas a ensayo usando modelos de dolor experimental que incluían la estimulación de dolor cutáneo, intramuscular y visceral en sujetos sanos.

Los experimentos fueron llevados a cabo según un diseño cruzado con control de placebo, doble ciego equilibrado (secuencia de opioides) y aleatorizado en bloques (tres bloques) con tres brazos (opioides y placebo) y control terapéutico abierto. El cegamiento para los pacientes y para quienes administraban el tratamiento se hizo vertiendo la medicina junto con zumo de uva (asegurando el cegamiento del placebo) según el patrón siguiente.

Opiode	Placebo mg	morfina 30 mg	oxicodona 15 mg
	100 ml de zumo de uva	15 ml de solución oral de morfina DAK de 2 mg/ml + 85 ml de zumo de uva	15 ml de solución oral de Oxynorm de 1 mg/ml + 85 ml de zumo de uva

60 Pasan al menos 7 días entre cada dosis, lo cual asegura una suficiente eliminación.

Estímulos de dolor/modelos de dolor experimental

65 Han sido llevados a cabo varios experimentos independientes donde el placebo y los 2 opioides fueron sometidos a ensayo en los modelos de dolor experimental. Ha sido llevado a cabo de antemano un ensayo en el cual los sujetos han probado los distintos estímulos de dolor y han aprendido a puntuarlos en las escalas que se usaron (intensidad y

ES 2 333 901 T3

extensión referida del dolor). Se dan estímulos de dolor antes del tratamiento y durante el mismo (en el punto en el tiempo en el que es de esperar que se produzca el máximo efecto del fármaco). El modelo fue primeramente sometido a ensayo con estímulos cutáneos, musculares y esofágicos. Estímulos con pruebas cutáneas, musculares y viscerales fueron aplicados a las distintas intensidades sometidas a ensayo para el experimento y tras haber transcurrido 30, 60 y 5 90 minutos.

El efecto de los opioides en los estímulos mecánicos fue estudiado estimulando la piel y el músculo con un algómetro de presión (algómetro Somedia) y estimulando el esófago con un balón, donde puede calcularse el área de la sección transversal (planimetría de impedancia). La sensación para las estimulaciones eléctricas fue estudiada en la 10 piel y en los músculos del antebrazo (“estímulos individuales y repetidos”). Se aseguró de esta manera que se estudien tanto el puro dolor periférico como los mecanismos centrales (“estímulos repetidos”). El efecto de los estímulos térmicos fue medido en la piel del antebrazo (termoensayo Somedic) y en esófago mediante agua caliente y fría con la 15 que se perfundía el balón. Se produjo una curva de estímulo-respuesta para todos los tipos de estímulos. La intensidad del dolor fue puntuada sobre una escala analógica visual (VAS) de 0 (ausencia de dolor) a 10 (intolerable), dentro de lo cual quedan incluidos los estímulos no dolorosos (de 0 a 4,9 en la escala) y dolorosos (de 5 a 10 en escala). Se dan estímulos con una intensidad de 1, 3, 5 = umbral de detección de dolor y 7 = dolor moderado.

Cinética

20 Muestras de sangre de 10 ml para la evaluación de la concentración en plasma para los opioides fueron tomadas de un catéter Venflon periférico para la dosificación de opioide (prueba testigo) y al haber transcurrido 30, 45, 60, 90 y 120 minutos tras la dosificación. Se toma por consiguiente un total de 240 ml de sangre a lo largo de todo el experimento (4 semanas).

Preparaciones y dosis

Solución oral de morfina DAK de 2 mg/ml; dosis de 30 mg

Solución oral de Oxynorm de 1 mg/ml; dosis: 15 mg

30 Se supuso que la relación equipotente de morfina a oxicodona es de aproximadamente 2:1 en peso.

Tratamiento estadístico de los datos

35 El umbral de dolor fue determinado para los distintos estímulos antes del experimento y al haber transcurrido 30 min. (efecto inicial previsto), 60 y 90 minutos (efecto máximo previsto). Los estímulos fueron producidos a distintas intensidades para la estimulación en la piel, en los músculos y en el esófago. Los datos fueron almacenados electrónicamente e introducidos en CRFs. El efecto analgésico antes del experimento y durante el mismo fue determinado mediante análisis de variancia bilateral con los factores 1) ya sea placebo frente a morfina o bien morfina frente a 40 oxicodona y 2) intensidad del estímulo de dolor y la variable dependiente “puntuación de dolor”. El efecto en la calidad del dolor fue estudiado mediante la versión danesa del “Cuestionario McGill del Dolor”, que fue llenado al registrarse el dolor máximo.

45 Se contó como punto final primario el efecto en el umbral de dolor a los 90 minutos. Los otros datos (el efecto en otras intensidades de dolor, el cambio de las palabras cualitativamente descriptivas, el cambio en la zona de dolor indicada) fueron considerados como variables descriptivas secundarias. Así, las mediciones en plasma debían ser consideradas como puntos finales secundarios usados en la fase descriptiva para sustentar el efecto en los datos de dolor.

Resultados

55 En la piel ambos opioides, es decir la morfina y la oxicodona, fueron mucho más analgésicos que el placebo y no hubo mucha diferencia entre la morfina y la oxicodona para todas las modalidades sometidas a ensayo (véase la figura 1). Obsérvese también que en este estudio quedó confirmado que la relación de potencia de 2:1 (oxicodona:morfina) era “equipotente” para el dolor cutáneo.

En el músculo los opioides de nuevo fueron mucho más analgésicos que el placebo y no hubo mucha diferencia entre la morfina y la oxicodona para todas las modalidades sometidas a ensayo (véase la figura 1). Obsérvese también que en este estudio quedó confirmado que la relación de potencia de 2:1 (oxicodona:morfina) era “equipotente” para el dolor muscular.

60 En las vísceras (aquí en el esófago) se observó para la oxicodona frente a la estimulación mecánica (mediante distensión del balón) un efecto analgésico mucho mejor en comparación con el de la morfina y el del placebo (véase la figura 2). La morfina, sin embargo, también produjo cierto efecto analgésico (en comparación con el placebo).

65 También hubo una analgesia considerablemente mayor producida por la oxicodona contra la estimulación del dolor mediante calor (mediante agua caliente introducida en el balón) en comparación con la morfina y con el placebo (véase la figura 2). La morfina, sin embargo, también produjo cierto efecto analgésico (en comparación con el placebo).

Los resultados expuestos anteriormente confirman claramente que el dolor visceral y en especial el dolor visceral agudo puede ser eficaz y selectivamente tratado administrando oxicodona a razón de una dosificación que es más baja que la correspondiente dosificación, es decir la dosificación equipotente, de otros opioides tales como la morfina.

5

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las 10 referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 15 • WO 02087512 A [0022] [0034]
- EP 0576643 A [0022] [0023] [0024] [0024] [0032]
- EP 1449531 A [0039] [0039]
- 20 • EP 0548448 A [0040]
- EP 0531611 A [0040]
- 25 • EP 0553392 A [0040]
- EP 0630646 A [0040]
- EP 0636366 A [0040]
- 30 • EP 0647448 A [0040]
- EP 0698389 A [0040]
- 35 • US 5478577 A [0041]
- US 5672360 A [0041].
- US 5958459 A [0041]
- US 6103261 A [0041]
- US 6143322 A [0041]
- US 5965161 A [0041]
- US 5958452 A [0041]
- US 5968551 A [0041]
- WO 9932119 A [0043]
- WO 9932120 A [0043]
- WO 0158447 A [0043]
- WO 03013479 A [0043]
- WO 03013476 A [0043]

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor visceral.
5
2. Uso según la reivindicación 1, donde se usa oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor visceral agudo.
- 10 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde se usa oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar selectivamente el dolor visceral.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica oral que contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
15
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dolor visceral es dolor de pancreatitis, dolor de parto, dolor de cirugía abdominal asociada a ileo, dolor en el síndrome del intestino irritable, dolor abdominal en la dispepsia no ulcerosa o en la dismenorrea, dolor de hígado, dolor de riñón, dolor epigástrico, dolor pleural, cólico biliar doloroso o dolor de apendicitis.
20
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dolor visceral resulta de enfermedades del estómago, del duodeno o del colon, de la enfermedad de Crohn, del dolor de la vesícula biliar, del dolor menstrual severo o de los correspondientes estados de dolor postoperatorio.
25
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica que está destinada a ser administrada una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día y contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
30
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica que se administra una vez al día y contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 10 mg.
35
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica que se administra dos veces al día y contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 5 mg.
40
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica que se administra tres veces al día y contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 5 mg.
45
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica que se administra cuatro veces al día y contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 5 mg.
50
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica de liberación sostenida que contiene no más de 40 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente de la misma, preferiblemente no más de 30 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y aun más preferiblemente no más de 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
55
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una formulación de una única entidad.
60
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica oral que contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a razón de una dosificación que es más baja que la correspondiente dosificación de morfina que se requiere para producir el mismo efecto terapéutico.
65
15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el medicamento es una forma posológica oral que contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente de la misma a razón de una dosificación que produce un efecto mucho mejor que el de la dosificación oralmente equipotente de morfina, donde la equipotencia se refiere al tratamiento del dolor cutáneo y muscular.
70
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrada oralmente a razón de una dosificación que es más baja que la dosificación equipotente de morfina oral, donde la equipotencia se refiere al tratamiento del dolor cutáneo y muscular.
75
17. Uso según la reivindicación 16, donde la relación de la dosificación de oxicodona a la dosificación de morfina es de menos de 1:2, preferiblemente de menos de 1:2,5, más preferiblemente de menos de 1:3, y con la máxima preferencia de menos de 1:4.
80

ES 2 333 901 T3

18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el medicamento es una forma posológica oral de liberación controlada para controlar el dolor visceral en pacientes humanos, comprendiendo la forma posológica:

5 a) de 5 mg a 80 mg de oxicodona o una sal de la misma;

b) una cantidad eficaz de una matriz de resina acrílica de liberación controlada, siendo dicha matriz de resina acrílica seleccionada de forma tal que la formulación presenta características de disolución *in vitro* considerablemente independientes del pH;

10 c) un diluyente farmacéutico.

15 19. Uso de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor visceral en un paciente que ya esté siendo tratado oralmente con morfina o una sal de la misma, donde la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrada oralmente en una cantidad de menos de un 50% en peso de la morfina o sal de la misma tras haber sido discontinuado el tratamiento oral con morfina.

20 20. Uso según la reivindicación 19, donde la oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrada oralmente en una cantidad de menos de un 45% en peso de la morfina o sal de la misma, preferiblemente de menos de un 40% en peso, más preferiblemente de menos de un 35% en peso, aun más preferiblemente de menos de un 30% en peso, y con la máxima preferencia de un 25% en peso de la morfina o sal de la misma.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

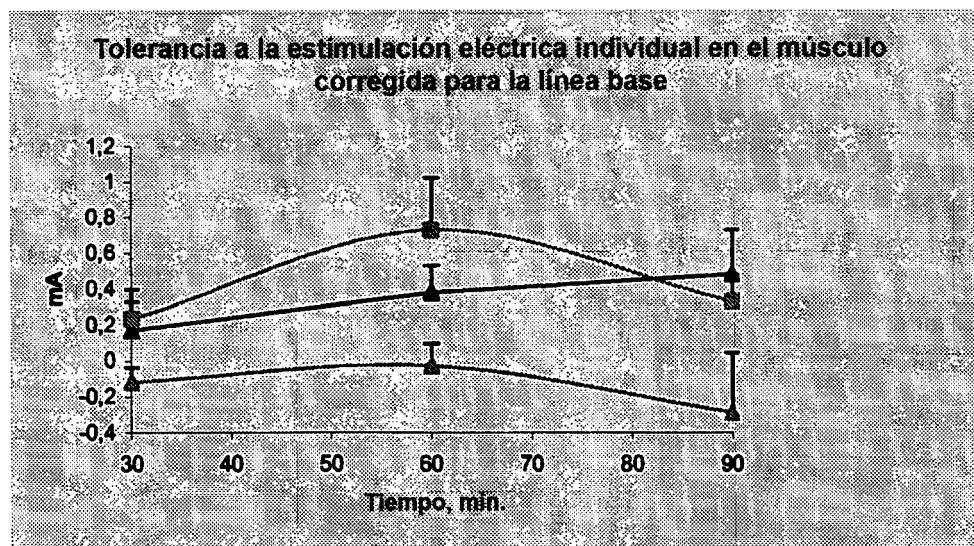
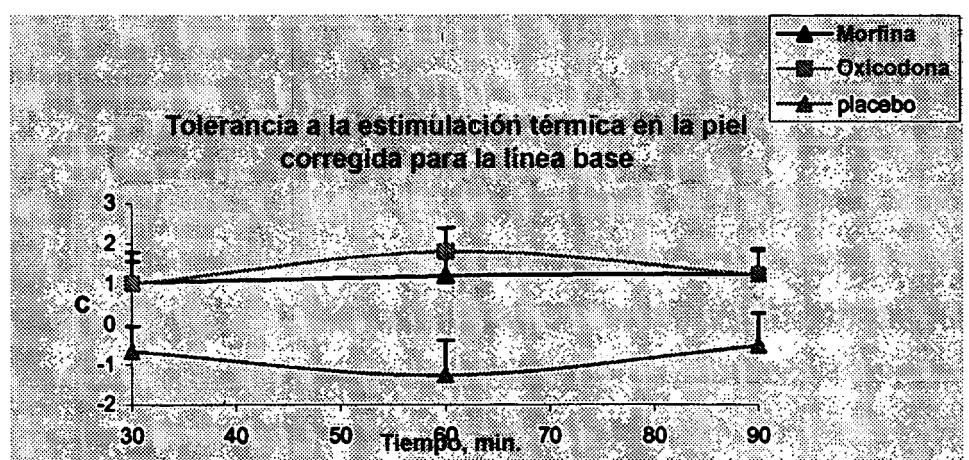


Figura 2

