



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 435**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03728526 .9**
96 Fecha de presentación : **25.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1499291**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54

Título: **Método y formas de dosificación para la administración controlada de oxicodeona.**

30

Prioridad: **29.04.2002 US 376470 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.05.2009

73

Titular/es: **ALZA Corporation**
1900 Charleston Road, P.O. Box 7210
Mountain View, California 94039-7210, US

72

Inventor/es: **Ayer, Atul;**
Shivanand, Padmaja;
Modi, Nishit, B.;
Seroff, Sonya;
Desjardin, Michael, A.;
Fink, Tracy, A.;
Hearney, Linda, M.;
Johnson, Deborah, J. y
Allphin, Clark, P.

74

Agente: **Molinero Zofío, Félix**

ES 2 320 435 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método y formas de dosificación para la administración controlada de oxycodona.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al uso de oxycodona en la producción de formas de dosificación. En particular, la presente invención está dirigida al uso de oxycodona en la producción de una forma de dosificación oral de liberación sostenida para el manejo de dolor.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La oxycodona es un analgésico siendo su principal efecto terapéutico el alivio de dolor. La oxycodona se indica para el alivio de dolor moderado a severo, tal como el dolor derivado de cirugía, cáncer, trauma, cólico biliar, cólico renal, infarto del miocardio y quemaduras. En la técnica farmacéutica y médica parece que falta una forma de dosificación aceptable en términos farmacéuticos para la administración oral de oxycodona para brindar terapia analgésica más allá de su corta vida media a una velocidad controlada a lo largo de un período de tiempo prolongado.

20 Las propiedades farmacológicas y médicas de opioides analgésicos incluyendo la oxycodona se exponen en *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17th Ed., pp. 1099-1044 (1985); y en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman and Rail, 8th Ed., pp. 485-518 (1990). Generalmente, la acción analgésica de oxycodona administrada de manera parenteral es aparente dentro de 15 minutos, aunque el resultado de la acción de oxycodona administrada oralmente es algo más lento con analgesias que ocurren dentro de alrededor de los 30 minutos. En plasma humano la vida media de oxycodona de liberación inmediata administrada oralmente es de alrededor de 3,2 horas. *Physicians' Desk Referente*, Thompson Healthcare, 56th Ed., pp 2912-2918 (2002).

30 Antes de la presente invención, la oxycodona se administraba en formas convencionales, tales como una tableta con asimilación de dosis de liberación inmediata, de velocidad no controlada, o mediante cápsula de asimilación de dosis, y usualmente a intervalos de dosificación múltiples, repetitivos a lo largo del día. La oxycodona se administra también dos veces al día con un sistema de matriz de liberación controlada, Oxycontin®. El modo de terapia Oxycontin®, sin embargo, sigue llevando a una alta dosis inicial de oxycodona en la sangre después de su administración, seguido de niveles disminuidos de oxycodona en la sangre. Es más, estos picos y valles ocurren dos veces durante un período de 24 horas debido al régimen de dosificación de dos veces al día. Las diferencias de concentración en patrones de dosificación se relacionan con la presencia y ausencia del medicamento administrado, lo cual es una gran desventaja, asociada a estas formas anteriores de dosificación. Las formas convencionales de dosificación y su modo de operación, incluyendo picos y valles de las dosis, se examinan en *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 18th Ed., pp. 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.; *The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 3rd. Ed., pp. 1-28 (1984), Lea and Febreger, Philadelphia; y en las Patentes de los EE. UU. Nos. 3 598 122 y 3 598 123, ambas otorgadas a Zaffaroni.

40 Purdue Pharma comercializa actualmente una forma oral de dosis de liberación extendida de oxycodona, Oxycontin® representada por la Patente de los EE. UU. No. 5 672 369. Aunque el Oxycontin® se indica para administración dos veces al día, la patente presenta una "forma oral de dosificación de liberación sostenida" de "una vez al día" que contiene oxycodona descrita de forma que alcanza una concentración máxima en plasma sanguíneo de 2 a 10 horas después de su administración, la que es más de dos veces la concentración en plasma sanguíneo a las 24 horas después de su administración. Sin embargo, tal perfil de concentración en plasma sanguíneo continúa sin exhibir otra cosa que no sea una velocidad demorada de administración de primer orden, similar a una forma de dosificación de liberación inmediata que tiene una concentración de un único ascenso a un único pico, seguida por una declinación mantenida de la concentración desde el pico cuando disminuye el ritmo de liberación de oxycodona a partir de la forma de dosificación.

55 Cancer (Hagen *et al.* 1997, Vol. 79, No. 7, pp. 1428-1437) describe estudios llevados a cabo utilizando Oxycontin® de Purdue Pharma para comparar la oxycodona de liberación controlada con hidromorfona de liberación controlada. El sistema de Oxycontin® es para administrar dos veces al día, aportando una dosis inicial alta de oxycodona en la sangre después de su administración, seguida por niveles disminuidos de oxycodona en la sangre. Este patrón del tipo "pico y valle" ocurre dos veces durante un período de 24 horas debido a un régimen de dosificación de dos veces al día. Las diferencias de concentración en los patrones de dosificación se relacionan con la presencia y ausencia del medicamento administrado, lo cual es una desventaja sustancial de tales formas de dosificación.

60 El inconveniente continuado de tal perfil de concentración de plasma es que continúa brindando un pico y valle significativo en la terapia analgésica a lo largo del día. La concentración del pico, al igual que las formas de dosificación de liberación inmediata, es mayor que la necesaria desde el punto de vista terapéutico y el valle subsiguiente brinda al paciente un tratamiento menor que el beneficioso desde el punto de vista terapéutico. Tal perfil continúa trayendo como consecuencia efectos colaterales similares a los de las formas de dosificación de liberación inmediata. Sencillamente, la sedación derivada de la sobre medicación en los picos de concentración y la irrupción del dolor al disminuir la concentración por debajo del nivel de eficacia durante un régimen de dosificación de 24 horas. *Physicians' Desk Reference*, Thompson Healthcare, 56th Ed., pp. 2912-2918 (2002).

ES 2 320 435 T3

Otras patentes relacionadas con Oxycontin® incluyen las Patentes de los EE. UU. Nos. 4 881 598; 4 970 075; 5 226 331; 5 508 042; 5 649 912; y 5 656 295. Estas patentes presentan formas similares de dosificación de liberación extendida para administración a lo largo de un período de 12 horas y no presentan dosificación de una sola dosis diaria.

5 La técnica está aún más repleta de descripciones de formas de dosificación para la liberación controlada de agentes farmacéuticos.

Por ejemplo la WO 02/087 512 AD, que fue publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, pero que en sí misma tiene una fecha de prioridad más temprana, presenta ejemplos de tabletas osmóticas de oxycodona de liberación sostenida y la Patente de los EE. UU. 2001/0 038 856 A1 presenta formas de dosificación de liberación controlada que comprenden hidromorfona para el manejo del dolor.

Aunque se puede conocer una variedad de formas de dosificación de liberación sostenida para la administración de ciertos medicamentos que exhiben una vida media corta, no todos los medicamentos pueden administrarse apropiadamente a partir de esas formas de dosificación debido a la solubilidad, procesos metabólicos, absorción y otros parámetros físicos, químicos y fisiológicos que pueden ser propios del medicamento y del modo de administración.

Adicionalmente, los efectos colaterales asociados a la oxycodona, tales como sedación, tolerancia, constipación, parece que se relacionan con altos niveles de concentración en el plasma sanguíneo restringiendo la capacidad de administrar una dosis única diaria de liberación inmediata.

Las Patentes de los EE. UU. Nos. 5 633 011, 5 190 765; 5 252 338; 5 620 705; 4 931 285; 5 006 346; 5 024 842; y 5 160 743 describen dispositivos en los cuales la composición del medicamento se administra como una pasta, suspensión o solución a partir de un pequeño orificio de salida mediante la acción de una capa expansible. Los dispositivos típicos incluyen una capa de empuje expansible y una capa de medicamento rodeada por una membrana semipermeable. En ciertos casos, la capa de medicamento está provista de una subcapa para demorar la liberación de la composición del medicamento al entorno de aplicación, o para formar un recubrimiento endurecido de conjunto con la membrana semipermeable.

Los dispositivos en los cuales una composición del medicamento se administra en un estado seco a partir de un orificio de salida amplio mediante la acción de una capa expansible se describen en las Patentes de los EE. UU. Nos. 4 892 778, 4 915 949 y 4 940 465. Esas referencias describen un dispensador para administrar un agente beneficioso a un entorno de aplicación que incluye una pared semipermeable que contiene una capa de material expansible que empuja una capa de medicamento seco hacia fuera del compartimiento formado por la pared. El orificio de salida en el dispositivo es sustancialmente del mismo diámetro que el diámetro interno del compartimiento formado por la pared.

Aunque las formas de dosificación para la administración de la composición del medicamento al entorno de aplicación en el estado seco pueden brindar una liberación apropiada del medicamento a lo largo de un período de tiempo prolongado, la exposición de la capa de medicamento al entorno de aplicación puede resultar en una liberación dependiente de la agitación del medicamento que en algunas circunstancias es difícil de controlar. En correspondencia, la liberación del medicamento como una pastosa o suspensión que pueda ser medida mediante control de la velocidad de expansión de la capa de empuje y del tamaño del orificio de salida en la forma de dosificación puede resultar ventajosa tal como se corresponde con esta invención.

Continúa la necesidad en métodos eficaces de dosificación, formas y dispositivos de dosificación que permitan la liberación controlada del compuesto antes mencionado durante un período prolongado de tiempo para reducir la cantidad del agente activo al que el paciente esté expuesto en cualquier momento en particular y para incrementar el tiempo entre dosificaciones, preferiblemente para obtener un régimen de dosificación de una sola dosis diaria.

La Patente de los EE. UU. 2001 038 856 A1 presenta formas osmóticas de dosificación de hidromorfona en una sola dosis diaria.

Sumario de la invención

Según la presente invención se brinda una forma oral de dosificación de liberación sostenida para la administración controlada de oxycodona una vez al día que comprende:

(a) un núcleo que comprende:

- i. un agente osmótico; y
- ii. oxycodona y/o una o más sales de adición ácidas de éste (el compuesto) aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

(b) una membrana semipermeable que envuelve al núcleo;

(c) un orificio de salida a través de la membrana semipermeable que se comunica con el núcleo para permitir la liberación del compuesto al entorno; y

ES 2 320 435 T3

(d) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende de 0,5 a 75 mg del compuesto y de 0,5 a 275 mg de un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado entre el grupo consistente en alquil-celulosa, hidroxialquil-celulosa e hidroxipropil-alquil-celulosa.

5 Preferiblemente el núcleo de la forma oral de dosificación de liberación sostenida comprende un poli(óxido de alquileo).

Preferiblemente el núcleo comprende una primera capa de medicamento que comprende el compuesto, y una segunda capa expansible que comprende el agente osmótico y no comprende el compuesto.

10

La técnica anterior no valoraba que la oxicodona puede llevarse a una forma de dosificación de liberación continua o a una composición terapéutica tal, como en la presente solicitud se reivindica que brinde una terapia analgésica eficaz durante 24 horas. La técnica anterior no valoraba una forma de dosificación y una composición terapéutica de la cual pudiera disponerse que comprendiera un osmogel tal, como un óxido de polialquileo y otros ingredientes tales como un osmoagente que redujera la entrega mediante picos y valles asociada a los efectos colaterales y a la irrupción de dolor.

15

La técnica anterior no enfatiza que la oxicodona formulada con un óxido de polialquileo, como el mecanismo que controla la liberación de oxicodona a partir de óxido de polialquileo, es complejo. Por ejemplo, la oxicodona podría inmovilizarse y atraparse en el óxido de polialquileo; también, el óxido de polialquileo podría exhibir una hinchazón inaceptable en presencia del fluido acuoso, incluyendo fluidos biológicos, cambiando por tanto la velocidad de liberación de la oxicodona a partir del óxido de polialquileo. Aún más, el osmogel tal, como el óxido de polialquileo, puede poseer una temperatura de transición cristalina por debajo de la temperatura del cuerpo humano, lo cual inhibe el uso de oxicodona en tal entorno. Adicionalmente, las propiedades de la oxicodona y del poli(óxido de alquileo) ejemplificadas por la propiedad de cristalización de la oxicodona en el poli(óxido de alquileo), el efecto de ruptura o rezago de la oxicodona en el poli(óxido de alquileo), y la solubilidad de la oxicodona en un hidrogel de poli(óxido de alquileo), todas éstas atestiguan la falta de obviedad de la presente invención.

20

25

La presentación anterior dicta la necesidad crucial de una forma de dosificación y de una composición terapéutica que supere las desventajas de las formas convencionales de dosificación y de las formas de matriz de liberación controlada, incluyendo tabletas, cápsulas, elíxires y suspensiones. Estas formas convencionales de dosificación, y sus picos y valles acompañantes en la concentración de plasma sanguíneo no brindan una terapia óptima mediante regulación de la dosis de medicamento durante un período prolongado de tiempo. La oxicodona tal como se administraba mediante la técnica anterior se dosifica dos o más veces al día, lo cual no permite una terapia estable y controlada. Este patrón de administración del medicamento de la técnica anterior indica la necesidad de una forma de dosificación y de una composición terapéutica que pueda administrar oxicodona en una dosis de velocidad controlada durante un período prolongado de tiempo para brindar una terapia estable, y eliminar los picos y valles en el plasma sanguíneo y la dosificación múltiple de la técnica anterior. Esta aplicación describe un modo y manera oral, relativamente fácil de administración de oxicodona.

30

35

40

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras no han sido dibujadas a escala.

45

La Figura 1 ilustra un ejemplo de una forma de dosificación en la presente solicitud descrita, ilustrando la forma de dosificación antes de administración a un sujeto.

La Figura 2 ilustra la forma de dosificación de la Figura 1 en sección abierta, describiendo una forma de dosificación que comprende una composición terapéutica de oxicodona albergada internamente, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

50

La Figura 3 ilustra una vista abierta del dibujo de la Figura 1, que ilustra una forma de dosificación que comprende internamente una composición de oxicodona y una composición separada y de desplazamiento por contacto que comprende medios para empujar la composición farmacéutica de oxicodona desde la forma de dosificación.

55

La Figura 4 ilustra una forma de dosificación que incluye además un recubrimiento externo de liberación instantánea de oxicodona soportada sobre la forma de dosificación.

La Figura 5 modela el perfil de la concentración media de oxicodona en plasma para una dosis única de 20 mg durante 24 horas con un recubrimiento de 3 mg de oxicodona y 17 mg del núcleo de oxicodona.

60

La Figura 6 modela el perfil de la concentración media de oxicodona en plasma para una dosis única de 20 mg durante 24 horas en un estado estacionario con un recubrimiento de 3 mg de oxicodona y 17 mg de núcleo del oxicodona.

65

La Figura 7 ilustra un perfil de velocidad promedio de liberación (velocidad de liberación como una función del tiempo) a partir de una forma de dosificación de 20 mg de oxicodona que tiene las características generales ilustradas en la Figura 4, con un recubrimiento de 3 mg de oxicodona y 17 mg de núcleo de oxicodona.

ES 2 320 435 T3

La Figura 8 ilustra la liberación acumulativa de oxicodona a lo largo del tiempo a partir de una forma de dosificación representativa de 20 mg de oxicodona que tiene las características generales ilustradas en la Figura 4 con un recubrimiento de 1 mg de oxicodona y 19 mg de núcleo de oxicodona.

5 La Figura 9 ilustra el perfil de liberación del porcentaje liberado por hora (velocidad de liberación como una función del tiempo) de oxicodona para una forma de dosificación de 20 mg que tiene las características generales ilustradas en la Figura 4 con un recubrimiento de 1 mg de oxicodona y 19 mg de núcleo de oxicodona.

10 La Figura 10 ilustra la liberación acumulativa de oxicodona a lo largo del tiempo a partir de una forma de dosificación representativa de 80 mg de oxicodona que tiene las características generales ilustradas en la Figura 4 con un recubrimiento de 4 mg de oxicodona y 76 mg de núcleo de oxicodona.

15 La Figura 11 ilustra el perfil de liberación del porcentaje liberado por hora (velocidad de liberación como una función del tiempo) de oxicodona para una forma de dosificación de 80 mg que tiene las características generales ilustradas en la Figura 4 con un recubrimiento de 4 mg de oxicodona y 76 mg de núcleo de oxicodona.

20 En las presentes figuras dibujadas y la descripción, las partes similares en las figuras relacionadas se identifican mediante números similares. Los términos aparecidos anteriormente en la presente descripción, y en la explicación de las figuras dibujadas, así como los ejemplos de ésta, se describen en mayor detalle en otro sitio en la exposición.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se entenderá mejor mediante referencia a las siguientes definiciones, los dibujos y la exposición a manera de ejemplo que en la presente solicitud se brinda.

Definiciones

30 Mediante “forma de dosificación” se denomina una composición farmacéutica o dispositivo que comprende un agente farmacéutico activo, tal como la oxicodona o una sal de adición ácida de ésta, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, conteniendo opcionalmente la composición o dispositivo ingredientes inactivos, i.e., excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agentes de suspensión, agentes tensioactivos, desintegrantes, aglutinantes, diluentes, lubricantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes osmóticos, colorantes, plastificantes, recubrimientos y similares, que se utilizan para la producción y administración de agentes activos desde el punto de vista farmacéutico.

35 Mediante “agente activo”, “medicamento”, o “compuesto” se denomina a un agente, medicamento, o compuesto que tiene características de la oxicodona o una sal de adición ácida de ésta aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

40 Mediante “sal de adición ácida, aceptable desde el punto de vista farmacéutico” o “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” que en la presente solicitud se utilizan alternativamente, se significan aquellas sales en las cuales el anión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad farmacológica de la sal, y, como tal, ellas son equivalentes farmacológicos de las bases del compuesto de oxicodona. Los ejemplos de ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que son útiles para los propósitos de la formación de sales incluyen pero no se limitan a cloruro, bromuro, yoduro, cítrico, acético, benzoico, mandélico, fosfórico, nítrico, múcico, isetiónico, palmítico, y otros.

45 Mediante “liberación sostenida” se denomina una liberación continúa predeterminada del agente activo a un entorno a lo largo de un período prolongado.

50 Las expresiones “salida”, “orificio de salida”, “orificio de entrega” u “orificio de entrega de medicamento”, y otras expresiones similares, tal como aquí se utilizan incluyen un miembro seleccionado entre un grupo que consiste de un pasaje; una abertura; un orificio; y un barrenado. La expresión también incluye un orificio que se forma o puede formarse a partir de una sustancia o polímero que erosiona, disuelve o es deslavado de la pared externa para formar por tanto un orificio de salida.

55 Una “velocidad de liberación” de medicamento se refiere a la cantidad de medicamento liberada a partir de una forma de dosificación por unidad de tiempo, e. g., miligramos de medicamento liberados por hora (mg/h). Las velocidades de liberación de medicamento para las formas de dosificación de medicamento se miden típicamente como una velocidad de disolución *in vitro*, i. e., una cantidad de medicamento liberada a partir de la forma de dosificación por unidad de tiempo medida bajo condiciones apropiadas y en un fluido apropiado. Las pruebas de disolución utilizadas en los ejemplos descritos en la presente solicitud se llevaron a cabo sobre formas de dosificación colocadas en platos de muestra de bobina de metal sujetos a un indexador de baño USP Tipo VII en un baño de agua a temperatura constante a 37° C. Alícuotas de las soluciones de velocidad de liberación se inyectaron dentro de un sistema cromatográfico para cuantificar las cantidades de medicamento liberadas durante los intervalos de prueba.

Mediante “ensayo de velocidad de liberación” se denomina un ensayo estandarizado para la determinación de la velocidad de liberación de un compuesto a partir de la forma de dosificación sujeta a prueba utilizando un aparato de

ES 2 320 435 T3

intervalo de liberación USP Tipo 7. Se entiende que los reactantes de grado equivalente pueden ser substituidos en el ensayo según procedimientos generalmente aceptados.

Para claridad y conveniencia en la presente solicitud, se utiliza la convención de designar el tiempo de entrega del medicamento como hora cero ($t = 0$ hora) y los tiempos luego de la entrega en unidades de tiempo adecuadas, e. g., $t = 30$ minutos o $t = 2$ horas, etc.

Tal como se utiliza en la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, la velocidad de liberación de medicamentos obtenida en un tiempo especificado “después de entrega” se refiere a la velocidad de liberación de medicamento *in vitro* obtenido en el tiempo especificado luego de la implementación de una prueba apropiada de disolución. El tiempo en el cual un porcentaje especificado de medicamento dentro de una forma de dosificación ha sido liberado puede ser referido como el valor de “ T_x ”, donde “ x ” es el por ciento de medicamento que ha sido liberado. Por ejemplo, una medida de referencia comúnmente utilizada para evaluar la liberación de medicamento a partir de formas de dosificación es el tiempo en que el 70% del medicamento dentro de la forma de dosificación ha sido liberado. Esta medida se expresa como el “ T_{70} ” para la forma de dosificación.

Una “forma de dosificación de liberación inmediata” se refiere a una forma de dosificación que libera el medicamento completamente de manera considerable dentro de un período corto de tiempo luego de su administración, es decir, generalmente dentro de unos minutos a aproximadamente 1 hora.

Mediante la “forma de dosificación de liberación sostenida” se denomina una forma de dosificación que libera el medicamento continuamente de manera considerable durante varias horas. Las formas de dosificación de liberación sostenida descritas en la presente solicitud exhiben valores de T_{70} de al menos aproximadamente 10 a 20 horas y preferiblemente de 15 a 18 horas y más preferiblemente aproximadamente 17 horas o más. Las formas de dosificación liberan medicamento continuamente durante períodos sostenidos de aproximadamente al menos 10 horas, preferiblemente 12 horas o más y, más preferiblemente, 16-20 horas o más.

Las formas de dosificación descritas en la presente solicitud exhiben velocidades uniformes de liberación de oxicodona durante un período de tiempo prolongado dentro del período de tiempo de liberación sostenida.

Mediante “velocidad uniforme de liberación” se denomina una velocidad promedio de liberación por hora desde el núcleo que varía positivamente o negativamente en no más de aproximadamente el 30% y preferiblemente no más de aproximadamente el 25% y más preferiblemente de no más del 10% del promedio de la velocidad promedio de liberación por hora ya sea precedente o subsiguiente tal como se determina en un Aparato de Intervalo de Liberación Tipo USP 7, en el que la liberación acumulativa está entre aproximadamente el 25% y el 75%.

Mediante “período de tiempo prolongado” se denomina un período de tiempo continuo de al menos aproximadamente 4 horas, preferiblemente de 6-8 horas o más y, más preferiblemente, 10 horas o más. Por ejemplo, las formas de dosificación osmóticas a manera de ejemplo descritas en la presente solicitud generalmente comienzan a liberar oxicodona a una velocidad uniforme de liberación dentro de aproximadamente 2 a 6 horas luego de su administración, y la velocidad uniforme de liberación, tal como se definió anteriormente, continúa durante un período prolongado de tiempo aproximadamente del 25 hasta al menos el 75% y preferiblemente al menos aproximadamente el 85% del medicamento es liberado a partir de la forma de dosificación. La liberación de oxicodona continúa a partir de entonces durante varias horas más aunque la velocidad de liberación disminuye en algo generalmente respecto a la velocidad uniforme de liberación.

Mediante “ C ” se denomina la concentración de medicamento en el plasma sanguíneo de un sujeto, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro. Para conveniencia, esta concentración puede referirse en la presente solicitud como “concentración del medicamento en plasma” “o concentración en plasma” que se pretende sea inclusiva respecto a la concentración de medicamento medida en cualquier fluido del cuerpo apropiado o tejido. La concentración del medicamento en plasma en cualquier momento luego de la administración del medicamento es referenciada como C_{time} , como en C_{9h} o C_{24h} , etc.

Como “estado estacionario” se denomina la condición, en la cual la cantidad de medicamento presente en el plasma sanguíneo de un sujeto no varía considerablemente durante un período prolongado de tiempo. Un patrón de acumulación de medicamento luego de la entrega continua de una dosis y la forma de dosificación constante a intervalos de dosificación constantes eventualmente logra un “estado estacionario” en el que los picos de concentración de plasma y los valles de concentración de plasma son esencialmente idénticos dentro de cada intervalo de dosificación. Tal como se utiliza en la presente solicitud, la concentración máxima (el pico) de medicamento en plasma en el estado estacionario se refiere como C_{max} y la concentración mínima (el valle) de medicamento en plasma se refiere como C_{min} . Los tiempos posteriores a la entrega de medicamento en los cuales ocurren las concentraciones de medicamento en plasma pico y valle se refieren como el T_{max} y el T_{min} , respectivamente.

Los expertos en la técnica aprecian que las concentraciones de medicamento en plasma obtenidas a partir de sujetos individuales variarán debido a la variabilidad intrapaciente en los diversos parámetros que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento. Por esta razón, a menos que se indique lo contrario, los valores promedio obtenidos a partir de grupos de sujetos se utilizan en la presente solicitud con el propósito de

ES 2 320 435 T3

comparación de datos de concentración de medicamento en plasma y para analizar las relaciones entre las velocidades de disolución *in vitro* de la forma de dosificación respecto a las concentraciones *in vivo* de medicamento en plasma.

Una relación entre una dosis administrada de oxicodona y la magnitud de la concentración pico en plasma de oxicodona obtenida luego de entrega de la dosis se utiliza en la presente solicitud para ilustrar diferencias significativas entre las formas de dosificación y métodos descritos aquí respecto a las formas de dosificación de técnicas anteriores. Por ejemplo, tal como se describe más adelante detalladamente, se deriva un valor numérico sin unidad calculando la relación del valor numérico de la C_{\max} (ng/ml) media respecto al valor numérico de la dosis (mg), es decir, C_{\max} /dosis. La diferencia en los valores de las relaciones derivadas caracteriza la reducción en la magnitud del pico de concentraciones de oxicodona en plasma, luego de su administración, de las formas de dosificación de liberación sostenida de oxicodona descritas en la presente solicitud comparadas con las concentraciones pico de oxicodona en plasma luego de administración de las formas de dosificación convencionales de liberación inmediata de oxicodona. La administración de las formas de dosificación descritas aquí brinda preferiblemente relaciones de C_{\max} /dosis del estado estacionario de menos de alrededor de 30 y más preferiblemente menos de alrededor de 25.

Se ha descubierto de manera sorprendente que pueden prepararse formas de dosificación de liberación sostenida de oxicodona que exhiban valores de T_{70} de alrededor de 10 a 20 horas y preferiblemente de 15 a 18 horas y más preferiblemente de aproximadamente 17 horas o más que liberen oxicodona a una velocidad uniforme de liberación durante un período de tiempo prolongado. La administración de tales formas de dosificación una vez al día brinda concentraciones terapéuticamente efectivas de oxicodona en plasma en un estado estacionario.

Las formas de dosificación de liberación sostenida de oxicodona a manera de ejemplo, los métodos de preparación de tales formas de dosificación y los métodos de utilización de tales formas de dosificación descritas en la presente solicitud están dirigidas a formas de dosificación osmóticas para administración oral. Sin embargo, en adición a sistemas osmóticos como se ha descrito aquí, hay muchos otros enfoques dirigidos a alcanzar la liberación sostenida de medicamentos a partir de formas de dosificación oral conocidas en la técnica. Estos diferentes enfoques pueden incluir por ejemplo, sistemas de difusión, tales como dispositivos tipo reservorio y dispositivos tipo matriz, sistemas de disolución tales como sistemas encapsulados de disolución (incluso, por ejemplo, “diminutas píldoras de tiempo”) y sistemas de matriz de disolución, combinación de sistemas de difusión/disolución y sistemas de resinas de intercambio iónico, tales como se describen en Remington’s Pharmaceutical Sciences 1990 ed., pps 1682-1685. El uso de oxicodona en la producción de formas de dosificación que operan según estos otros enfoques es abarcado por el alcance de las reivindicaciones, hasta el punto en que las características de liberación del medicamento y/o la concentración de oxicodona en plasma, tal como se expresa en las reivindicaciones, describen aquellas formas de dosificación literalmente o de manera equivalente.

Las formas osmóticas de dosificación, en general, utilizaron presión osmótica para generar una fuerza impulsora que absorbe fluido dentro de un compartimiento formado, al menos en parte, por una pared semipermeable que permite la difusión libre de fluido, pero no de medicamento o agente(s) osmótico(s), de estar presente. Una ventaja significativa de los sistemas osmóticos es que la operación es independiente respecto al pH y por tanto continúa a la velocidad determinada por la manera osmótica a lo largo de un período prolongado de tiempo, aún cuando la forma de dosificación transite por el tracto gastrointestinal y encuentre microentornos que difieran considerablemente ya que tienen valores de pH significativamente diferentes. Una reseña de tales formas de dosificación se encuentra en Santus y Baker, “Osmotic drug delivery: a review of the patent literature”, “Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21.

En particular, las siguientes patentes estadounidenses, propiedad del beneficiario de la solicitud presente, ALZA Corporation, están dirigidas a formas osmóticas de dosificación; Números 3 845 770; 3 916 899; 3 995 531; 4 008 719; 4 111 202; 4 160 020; 4 327 725; 4 519 801; 4 578 075; 4 681 583; 5 019 397; y 5 156 850.

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un ejemplo de una forma de dosificación de liberación sostenida.

La forma de dosificación 10 comprende la pared 20 que rodea y abarca un compartimiento interno (no visto en la Figura 1). El compartimiento interno contiene una composición que comprende oxicodona, o una sal de ésta aceptable en términos farmacéuticos, tal como se describe más detalladamente adelante. La pared 20 está provista de al menos una salida de administración de medicamento 60 para conectar el compartimiento interno con el entorno exterior de aplicación. En consecuencia, luego de la ingestión oral de la forma de dosificación 10, el fluido es absorbido a través de la pared 20 y la oxicodona es liberada por la salida 60. Mientras que el ejemplo geométrico preferido en la Figura 1 ilustra una tableta estándar de configuración biconvexa, la geometría puede abarcar una pastilla configurada como cápsula y otras formas de dosificación orales, bucales, o sublinguales.

Se ha descubierto que tal forma de dosificación proporciona conformidad y conveniencia mejorada así como una reducción de los efectos secundarios asociados a la administración de oxicodona, tolerancia aumentada, eficacia mejorada. Se ha descubierto además que las indicaciones adicionales son sensibles a la administración de la forma de dosificación.

La Figura 2 es un corte de la Figura 1 que muestra un ejemplo de una forma de dosificación con el compartimiento interno 15 conteniendo una única capa de componente, referida en la presente solicitud como capa de medicamento 30, que comprende el medicamento de oxicodona 31 en un preparado con excipientes seleccionados adaptados para proporcionar un gradiente de actividad osmótica y llevar el fluido desde un entorno externo a través de la pared 20,

ES 2 320 435 T3

y para formar una formulación administrable de oxycodona al momento de absorción de fluido. Como se describe en mayor detalle más adelante, los excipientes pueden incluir un agente de suspensión apropiado, también referido aquí como portador de medicamento 32, aglutinante 33, lubricante 34 y un agente activo desde el punto de vista osmótico, el osmoagente 35. En la práctica, luego de ingestión oral de la forma de dosificación 10, el gradiente de actividad osmótica a través de la pared 20 hace que el fluido gástrico sea absorbido a través de la pared 20 formando así una formulación de oxycodona capaz de ser administrada, es decir, una solución o suspensión, dentro del compartimiento interno. La formulación de oxycodona capaz de ser administrada se libera a través de la salida 60 a medida que el fluido continúa entrando al compartimiento interno. A medida que ocurre la liberación de la formulación de medicamento, el fluido continúa absorbiéndose propiciando por tanto la liberación continuada. De esta manera, la oxycodona es liberada en una forma sostenida y continua a lo largo de un período de tiempo extenso.

La Figura 3 es un corte de la Figura 1 con un ejemplo alternativo de compartimiento interno 15 que tiene una configuración tipo bicapa. En este ejemplo, el compartimiento interno 15 contiene un núcleo bicapa comprimido que tiene una primera capa componente de medicamento 30 y una segunda capa componente de empuje 40. La capa de medicamento 30, tal como se describió anteriormente con referencia a la Figura 1, comprende oxycodona en un preparado con excipientes seleccionados.

Como se describe más detalladamente a continuación, la segunda capa, el componente de empuje 40 comprende el(os) componente(s) activo(s) desde el punto de vista osmótico, pero no contiene ningún agente activo. Los componentes en la capa de empuje 40 típicamente comprenden un osmoagente 42 y uno o más osmopolímeros 41 que tienen pesos moleculares relativamente elevados que exhiben hinchazón a medida que el fluido se absorbe de manera que no se produce la liberación de estos osmopolímeros a través del orificio de administración 60. Excipientes adicionales tales como el aglutinante 43, lubricante 44, antioxidante 45 y colorante 46 pueden incluirse también en la capa de empuje 40. La segunda capa componente se refiere aquí como una capa expansible o una capa de empuje ya que, cuando el fluido se absorbe, el(os) osmopolímero(s) se hincha(n) y empuja(n) contra la formulación de medicamento administrable de la primera capa componente del medicamento para facilitar por tanto la liberación de la formulación de medicamento a partir de la forma de dosificación.

En la práctica, después de la ingestión oral de la forma de dosificación 10 como se muestra en la Figura 3, el gradiente de actividad osmótica a través de la pared 20 hace que el fluido gástrico se absorba conformando por tanto la capa de medicamento 30 a manera de una formulación administrable e hinchando concurrentemente el(os) osmopolímero(s) en la capa de empuje 40. La capa de medicamento administrable 30 se libera a través de la salida 60 a medida que el fluido continúa entrando al compartimiento interno 15 y la capa de empuje 40 continúa hinchándose. Cuando ocurre la liberación de la capa de medicamento 30, el fluido continúa absorbiéndose y la capa de empuje continúa hinchándose permitiendo así la liberación continuada. En esta manera, se libera la oxycodona de forma sostenida y continua durante un largo período de tiempo.

La capa de medicamento 30, como se describió con referencia a las Figuras 2 y 3, comprende oxycodona en un preparado con excipientes seleccionados. La capa de empuje 40, como se describió con referencia a la Figura 3, comprende el(os) osmopolímero(s) activo(s) desde el punto de vista osmótico pero no contiene ningún agente activo.

La capa de medicamento 30 comprende una composición formada a partir de una cantidad de medicamento de oxycodona 31 eficaz desde el punto de vista farmacéutico, o una sal de ésta aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador 32. El medicamento oxycodona consta de 4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ona que posee terapia analgésica. La oxycodona es conocida en la técnica. The Merck Index, 11th Ed., 1100 (1990). Las sales de oxycodona son representadas por un miembro seleccionado entre el grupo que consta de lo siguiente: sulfato de oxycodona, clorhidrato de oxycodona, trifluoroacetato de oxycodona, clorhidrato de semicarbazona de oxycodona, pentafluoropropionato de oxycodona, p-nitrofenilhidrozona de oxycodona, o-metiloxina de oxycodona, tiosemicarbazona de oxycodona, semicarbazona de oxycodona, fenilhidroazona de oxycodona, hidrazona de oxycodona, bromuro de oxycodona, mucato de oxycodona, metilbromuro de oxycodona, oleato de oxycodona, n-óxido de oxycodona, acetato de oxycodona, fosfato dibásico de oxycodona, fosfato monobásico de oxycodona, sal inorgánica de oxycodona, sal orgánica de oxycodona, sal orgánica, trihidrato de acetato de oxycodona, bis (heptafluorobutirato) de oxycodona, bis(metilcarbamato) de oxycodona, (bis-pentafluoropropionato) de oxycodona, bis(piridina-3-carboxilato) de oxycodona, bis(trifluoroacetato) de oxycodona, bitartrato de oxycodona, clorhidrato de oxycodona y pentahidrato de sulfato de oxycodona.

La forma de dosificación y la composición terapéutica en cualquier manufactura comprenden de 1 a 640 mg. de medicamento de oxycodona 31 o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de medicamento de oxycodona 31. Preferiblemente la forma de dosificación descrita en la presente solicitud comprende de 20 mg. a 160 mg. de medicamento de oxycodona 31.

El portador 32 puede comprender un polímero hidrófilo representado por líneas quebradas horizontales en la Figura 2 y Figura 3. El polímero hidrófilo proporciona una partícula de polímero hidrófilo en la composición de medicamento que contribuye a la administración controlada del agente activo. Los ejemplos representativos de estos polímeros son poli(óxido de alquileno) de 100 000 a 750 000 peso molecular numérico promedio, incluyendo poli(óxido de etileno), poli(óxido de metileno), poli(óxido de butileno) y poli(óxido de hexileno); y una (carboximetilcelulosa) de 40 000 a 400 000 peso molecular numérico promedio, representado por poli(carboximetil de metal alcalino), poli(carboximetilcelulosa sódica), poli(carboximetilcelulosa potásica), y poli(carboximetilcelulosa de litio). La composición

ES 2 320 435 T3

de medicamento puede comprender una hidroxipropil-alquilcelulosa de 9 200 a 125 000 peso molecular numérico promedio, para realzar las propiedades de administración de la forma de dosificación representada por hidroxipropil-etilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-butilcelulosa e hidroxipropil-pentilcelulosa; y una poli(vinil-pirrolidona) de 7 000 a 75 000 peso molecular numérico promedio para realzar las propiedades de flujo de la forma de dosificación. Preferidos entre aquellos polímeros están los poli(óxido de etileno) de 100 000 - 300 000 peso molecular numérico promedio. Son especialmente preferidos los portadores que se erosionan en el entorno gástrico, es decir, portadores bioerosionables.

Otros portadores que pueden incorporarse en la capa de medicamento 30 incluyen carbohidratos que exhiben suficiente actividad osmótica para ser utilizada solos o con otros osmoagentes. Tales carbohidratos comprenden monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Ejemplos representativos incluyen maltodextrinas (es decir, polímeros de glucosa producidos por la hidrólisis de almidón de maíz) y los azúcares que comprenden lactosa, glucosa, rafinosa, sacarosa, manitol, sorbitol, y semejantes. Las maltodextrinas preferidas son aquellas que tienen una equivalencia de dextrosa (DE) de 20 o menos, preferiblemente con un DE entre los límites de aproximadamente 4 a 20, y a menudo 9-20. La maltodextrina que tiene un DE igual a 9-12 ha probado ser la más útil.

Los carbohidratos antes descritos, preferiblemente las maltodextrinas, pueden utilizarse en la capa de medicamento 30 sin la adición de un osmoagente, y logran la liberación deseada de oxicodona a partir de la forma de dosificación, a la vez que brindan un efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado y de hasta 24 horas con una sola dosis diaria.

La capa de medicamento 30 puede comprender además un aglutinante de polímero de vinilo terapéuticamente aceptable 33 representado por líneas quebradas verticales en la Figura 2 y la Figura 3. El polímero de vinilo comprende un peso molecular medio de 5 000 a 350 000, representado por un miembro seleccionado entre el grupo que consta de poli(n-vinil-amida), poli(n-vinil-acetamida), poli(pirrolidona vinílica), también conocida como poli(n-vinil-pirrolidona), poli(n-vinil-caprolactona), poli(n-vinil-5-metil-2-pirrolidona), y copolímeros de poli(n-vinil-pirrolidona) con un miembro seleccionado entre el grupo que consta de acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo, y estearato de vinilo. La forma de dosificación 10 y la composición terapéutica comprenden 0,01 a 25 mg. del aglutinante o polímero vinílico que sirve como un aglutinante. Representantes de otros aglutinantes incluyen acacia, almidón y gelatina.

La forma de dosificación 30 puede comprender además el lubricante 34 representado por una línea ondulada en la Figura 2 y la Figura 3. El lubricante se utiliza durante la producción para impedir la adhesión a paredes troqueladas o caras de perforación. Los lubricantes típicos incluyen estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, fumarato de estearilo sódico, y palmitato de magnesio. La cantidad de lubricante presente en la composición terapéutica es de 0,01 a 10 mg.

La capa de medicamento 30 será típicamente una composición seca formada por compresión del portador y el medicamento como una capa y la composición de empuje como la otra capa en relación de contacto.

La capa de medicamento 30 está formada como una mezcla que contiene oxicodona y el portador que cuando contactan con fluidos biológicos en el entorno de aplicación proporcionan una mezcla pastosa, solución o suspensión del compuesto que puede ser distribuido mediante la acción de la capa de empuje. La capa de medicamento puede formarse a partir de partículas mediante pulverización que produce el tamaño del medicamento y el tamaño del polímero acompañante utilizado en la fabricación de la capa de medicamento, típicamente como un núcleo que contiene al compuesto.

Los medios para producir partículas incluyen granulación, secado por aspersión, tamizado, liofilización, trituración, molienda, molienda por chorro, micronizado y troceado para producir el tamaño de partícula en micrómetros deseado. El proceso puede realizarse mediante equipo de reducción de tamaño, como un molino micropulverizador, un molino de trituración de energía fluida, un molino de trituración, un molino de rodillo, un molino de martillo, un molino de desgaste, un molino cincelador, un molino de bola, un molino vibrador de bola, un molino pulverizador por impacto, un pulverizador centrífugo, una trituradora gruesa y una trituradora fina. El tamaño de la partícula puede determinarse mediante tamizado, incluyendo un tamiz cerrado, un tamiz llano, un tamiz vibrador, un tamiz giratorio, un tamiz de zaranda, un tamiz oscilante y un tamiz reciprocante. Los procesos y equipos para preparar el medicamento y las partículas portadoras se presentan en *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17th ed., pps. 1585-1594 (1985); *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6th ed., pps 21-13 a 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, No 6, pps 813-829 (1974); y *Chemical Engineer*, Hixon, pps 94-103 (1990).

La capa de medicamento 30 puede comprender además agentes tensioactivos y desintegradores. Ejemplos de agentes tensioactivos son aquellos que tienen un valor HLB de entre aproximadamente 10 - 25, tales como poli(monoestearato de etilenglicol) 400, poli(monolaureato de 4-sorbitan-oxietileno), poli(monoleato de 20-sorbitan-oxietileno), poli(monopalmitato de 20-sorbitan-oxietileno), poli(monolaureato-20-oxietileno), poli(estearato-40-oxietileno), oleato de sodio y semejantes. Los desintegradores pueden seleccionarse a partir de almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas y almidones entrecruzados, celulosas y polímeros. Los desintegradores representativos incluyen el maíz, almidón, almidón de patatas, croscarmelosa, crosopovidona, glicolato de almidón sódico, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa, ácido algínico, goma guar y semejantes.

ES 2 320 435 T3

El agente activo puede colocarse en la capa de medicamento en cantidades de 0,1 mg. a 640 mg. por forma de dosificación, preferiblemente 10 mg. a 80 mg. por forma de dosificación, y más preferiblemente 20 mg. a 80 mg., según el nivel de dosificación requerido que debe ser mantenido a lo largo del período de administración, es decir, el tiempo entre administraciones consecutivas de las formas de dosificación. Más típicamente, la carga del compuesto en las formas de dosificación proporcionará dosis del compuesto al sujeto en los límites de 10 mg. a 160 mg. y más usualmente 20 mg. a 80 mg. por día. Generalmente, si se requiere una dosis de medicamento total de más de 160 mg. por día, pueden administrarse unidades múltiples de la forma de dosificación al mismo tiempo para proporcionar la cantidad requerida de medicamento.

Como un compuesto representativo de los compuestos en la presente solicitud descritos que tienen actividad de alivio del dolor, la oxiconona de liberación inmediata se administra típicamente en una dosis inicial de aproximadamente 10 mg., administrados en dos o tres dosis por día. El marco eficaz de dosis se ha determinado generalmente como de 10 mg./día-320 mg./día. La observación de tolerancia y necesidad de efecto clínico adicional respecto a la dosis inicial a menudo resulta en incrementos de la dosis de 5 mg./día a 80 mg./día.

Simultáneamente con la observación, las concentraciones de plasma en un sujeto pueden determinarse mediante ensayo clínico para determinar una correlación entre tolerabilidad y efecto clínico y concentraciones de medicamento en el plasma sanguíneo. Las concentraciones en plasma pueden fluctuar de 0,1 ng/ml a 100 ng/ml (nanogramos por mililitro), más típicamente de 4 ng/ml a 40 ng/ml, de compuesto.

La capa de empuje 40 comprende una composición de desplazamiento con una configuración dividida en capas de contacto con la primera capa componente de medicamento 30 tal como se ilustra en la Figura 3. La capa de empuje 40 comprende el osmopolímero 41 que absorbe un fluido acuoso o biológico y se hincha para empujar a la composición de medicamento a través de los medios de salida del dispositivo. Un polímero que tiene propiedades de absorción apropiadas puede referirse aquí como un osmopolímero. Los osmopolímeros son polímeros hidrófilos que pueden hincharse y que interactúan con agua y fluidos biológicos acuosos y se hinchan o expanden en un alto grado, presentando típicamente un aumento de volumen de 2 a 50 veces. Los osmopolímeros pueden ser no entrecruzados o entrecruzados, pero en un ejemplo preferido son ligeramente entrecruzados para crear una red polimérica que es demasiado grande y enredada para salirse de la forma de dosificación. Por tanto, en un ejemplo preferido, la composición expansible se retiene dentro de la forma de dosificación durante su vida operacional.

La capa de empuje 40 comprende de 20 a 375 mg. de osmopolímero 41, representado por "V" en la Figura 3. El osmopolímero 41 en la capa 40 posee un peso molecular más alto que el osmopolímero 32 en la capa de medicamento 20.

Los representantes de polímeros de desplazamiento, absorbentes de fluido comprenden a miembros seleccionados de poli(óxido de alquileno) de 1 millón a 15 millones de peso molecular numérico promedio, representado por poli(óxido de etileno), y poli(carboximetilcelulosa de metal alcalino) de 500 000 a 3 500 000 de peso molecular numérico promedio, en donde el metal alcalino es sodio, potasio o litio. Ejemplos de polímeros adicionales para la formulación de la composición tipo empuje - desplazamiento comprenden osmopolímeros que comprenden polímeros que forman hidrogeles, tales como el carboxipolímero ácido Carbopol[®], un polímero acrílico entrecruzado con una sacarosa polialilo, también conocida como poli(carboxi-metileno), y el polímero de carboxi-vinilo que tiene un peso molecular de 250 000 a 4 000 000; poliacrilamidas Cyanamer[®]; polímeros entrecruzados de anhídrido indeno-maleico que pueden hincharse en agua; poli(ácido acrílico) Good-rite[®] que tiene un peso molecular de 80 000 a 200 000; polisacáridos del polímero de acrilato Aqua-Keeps[®] compuestos a partir de unidades de glucosa condensada, tales como el diéster entrecruzado de poliglurano; y semejantes. Polímeros representativos que forman hidrogeles son conocidos de la técnica anterior según la Patente de los EE. UU. No. 3 865 108, otorgada a Hartop; Patente de los EE. UU. No 4 002 173, otorgada a Manning; Patente de los EE. UU. No. 4 207 893, otorgada a Michaels; y en Handbook of Common Polymers, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, OH.

La capa de empuje 40 comprende de 0 a 75 mg., y actualmente de 5 a 75 mg. de un compuesto eficaz osmóticamente, osmoagente 42, representado por círculos en la Figura 3. Los compuestos eficaces osmóticamente también son conocidos como osmoagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Los osmoagentes 42 que pueden ser encontrados en la capa de medicamento y en la capa de empuje en la forma de dosificación son aquellos que exhiben un gradiente de actividad osmótica a través de la pared 20. Los osmoagentes apropiados comprenden un miembro seleccionado entre el grupo que consta de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato ácido de potasio, manitol, urea, inositol, succinato de magnesio, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, sales inorgánicas, sales orgánicas y carbohidratos.

La capa de empuje 40 puede comprender además un polímero vinílico terapéuticamente aceptable 43 representado por triángulos en la Figura 3. El polímero vinílico comprende un peso molecular de unos 5 000 a 350 000 de viscosidad promedio, representada por un miembro seleccionado entre el grupo que consta de poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinil-pirrolidona), también conocido como poli(n-vinil-pirrolidona), poli(n-vinil-caprolactona), poli(n-vinil- 5-metil- 2-pirrolidona), y copolímeros de poli(n-vinil-pirrolidona) con un miembro seleccionado entre el grupo que consta de acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo, y estearato vinilo. La capa de empuje contiene de 0,01 a 25 mg. de polímero vinílico.

ES 2 320 435 T3

La capa de empuje 40 puede comprender además de 0 a 5 mg. de un colorante no tóxico o tinte 46, identificado por líneas onduladas verticales en la Figura 3. El colorante 35 incluye un colorante tipo Food and Drug Administration Colorant (FD&C), tales como el colorante azul FD&C No. 1, el colorante rojo FD&C No. 4, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro carbón y añil.

La capa de empuje 40 puede comprender además el lubricante 44, identificado por semicírculos en la Figura 3. Los lubricantes típicos comprenden un miembro seleccionado entre el grupo que consta de estearato de sodio, estearato de potasio, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de sodio, palmitato de calcio, laurato de sodio, ricinoleato de sodio y linoleato de potasio. La concentración de lubricante está entre de 0,01 a 10 mg.

La capa de empuje 40 puede comprender además un antioxidante 45, representado por líneas quebradas inclinadas en la Figura 3 para inhibir la oxidación de ingredientes que comprenden la formulación expansible 40. La capa de empuje 40 comprende de 0,00 a 5 mg. de un antioxidante. Los antioxidantes representativos comprenden un miembro seleccionado entre el grupo que consta de ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 4-butil-hidroxianisol-terciario, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, 4-cloro-2,6-butilfenol terciario, alfa-tocoferol y propilgalato.

La Figura 4 ilustra el ejemplo preferido que comprende un recubrimiento 50 de medicamento 31 en la forma de dosificación de la Figura 3. La forma de dosificación 10 de la Figura 4 comprende un recubrimiento 50 en la superficie externa de la pared 20 de la forma de dosificación 10. El recubrimiento 50 es una composición terapéutica que comprende de 0,5 a 75 mg. de oxidodona 31 y de 0,5 a 275 mg. de un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado entre el grupo que consta de alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, e hidroxipropil-alquilcelulosa. El recubrimiento es representado por metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-etilcelulosa e hidroxipropil-butilcelulosa. El recubrimiento 50 proporciona terapia inmediatamente cuando el recubrimiento 50 se disuelve o se somete a disolución en presencia del fluido gastrointestinal y simultáneamente por tanto administra el medicamento oxidodona 31 dentro del tracto gastrointestinal para la terapia inmediata de oxidodona.

Los solventes a manera de ejemplo apropiados para la fabricación de los componentes de la forma de dosificación comprenden solventes orgánicos acuosos o inertes que no afecten negativamente los materiales utilizados en el sistema. Los solventes incluyen a grandes rasgos a miembros seleccionados entre el grupo que consta de solventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos y mezclas de éstos. Solventes típicos incluyen acetona, diacetona alcohol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil-isobutilcetona, metil-propil-cetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetílico de etilenglicol, acetato monoetílico de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano tetracloruro de carbono, tetracloruro de nitroetano, tetracloroetano de nitropropano, éter de etilo, éter de isopropilo, ciclohexano, ciclo-octano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de calcio, y semejantes, y mezclas de éstos, como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

La pared 20 está conformada para que sea permeable al paso de un fluido externo, como agua y fluidos biológicos, y es considerablemente impermeable al paso de oxidodona, osmoagente, osmopolímero y semejantes. Como tal, ella es semipermeable. Las composiciones selectivamente semipermeables utilizadas para formar la pared son esencialmente no erosionables y ellas son considerablemente insolubles en fluidos biológicos durante la vida de la forma de dosificación.

Los polímeros representativos para formar la pared 20 comprenden homopolímeros semipermeables, copolímeros semipermeables, copolímeros, y semejantes. Tales materiales comprenden ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éster-éteres de celulosa. Los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (DS) de su unidad glucosa anhidra de mayor de 0 hasta 3, incluido. El grado de sustitución (DS) denomina el número medio de grupos hidroxilo originalmente presentes en la unidad glucosa anhidra que son sustituidos por un grupo substitutivo o convertido en otro grupo. La unidad de glucosa anhidra puede ser parcialmente o completamente substituida con grupos, como acilo, alcanoiló, alquenoiló, ariloiló, alquilo, alquoxi, halógeno, carboalquilo, alquil-carbamato, alquil-carbonato, alquil-sulfonato, alquil-sulfamato, grupos semipermeables formadores de polímeros, y semejantes, en donde los restos orgánicos contienen de uno a doce átomos de carbono y preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono.

Las composiciones semipermeables típicamente incluyen un miembro seleccionado entre el grupo que consta de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-, di- y tri-alcanilatos de celulosa, mono-, di- y tri-alquenoilatos, mono-, di- y tri-aroilatos, y similares. Los polímeros a manera de ejemplo incluyen acetato de celulosa que tiene un DS de 1,8 a 2,3 y un contenido de de acetilo de 32 a 39,9%; diacetato de celulosa tiene un DS de 1 a 2 y un contenido de acetilo del 21 a 35%; triacetato de celulosa tiene un DS de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 34 al 44,8%; y similares. Los polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un DS de 1,8 y un contenido de propionilo del 38,5%; propionato acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 1,5 al 7% y un contenido de acetilo de 39 al 42%; propionato acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2,5 al 3%, un contenido promedio de propionilo de 39,2 al 45%, y un contenido de hidroxilo de 2,8 al 5,4%; butirato acetato de celulosa que tiene un DS de 1,8, un

ES 2 320 435 T3

contenido de acetilo de 13 al 15%, y un contenido de butirilo de 34 al 39%; butirato acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2 al 29%, un contenido de butirilo de 17 al 53%, y un contenido de hidroxilo de 0,5 al 4,7%; tri-acilatos de celulosa que tienen un DS de 2,6 a 3, tales como tri-valerato de celulosa, tri-lamato de celulosa, tri-palmitato de celulosa, tri-octanoato de celulosa y tri-propionato de celulosa; los diésteres de celulosa que tienen un DS de 2,2 a 2,6, tal como di-succinato de celulosa, di-palmitato de celulosa, di-octanoato de celulosa, di-caprilato de celulosa, y semejantes; y ésteres mezclados de celulosa, tales como valerato acetato de celulosa, succinato acetato de celulosa, succinato propionato de celulosa, octanoato acetato de celulosa, palmitato valerato de celulosa, heptanoato acetato de celulosa, y semejantes. Los polímeros semipermeables son conocidos por la Patente de los EE. UU. No 4 077 407, y ellos pueden ser sintetizados mediante los procedimientos descritos en Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pps 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc, New York, NY.

Polímeros semipermeables adicionales para la formación de la pared externa 20 comprenden acetato de dimetilo acetaldehído de celulosa; etil-carbamato acetato de celulosa; metilo carbamato acetato de celulosa; dimetil-aminoacetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretanos semipermeables; poliestirenos sulfonatados semipermeables; polímeros entrecruzados semipermeables formados selectivamente mediante la coprecipitación de un anión y un catión, como se presenta en las Patentes de los EE. UU. Nos. 3 173 876; 3 276 586; 3 541 005; 3 541 006 y 3 546 142; polímeros semipermeables, como se presenta en Loeb, *et al.* en la Patente de los EE. UU. No. 3 133 132; derivados semipermeables de poliestireno; poli(estirenosulfonatos) semipermeable; poli(cloruro de vinilbencil-trimetilamonio) semipermeable; y polímeros semipermeables que exhiben una permeabilidad fluida de 10^{-5} a 10^{-2} (cc.mil/cm h.atm.), expresados como diferencias de presión hidrostática u osmótica por atmósfera a través de una pared semipermeable. Los polímeros son conocidos en la técnica por las Patentes de los EE. UU. Nos. 3 845 770; 3 916 899 y 4 160 020; y en Handbook of Common Polymers, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, OH.

La pared 20 también puede comprender un agente regulador de flujo. El agente regulador de flujo es un compuesto añadido para asistir en la regulación de la permeabilidad del fluido o flujo a través de la pared 20. El agente regulador de flujo puede ser un agente de realce de flujo o un agente de decrecimiento de flujo. El agente puede ser preseleccionado para aumentar o disminuir el flujo del líquido. Los agentes que producen un aumento marcado de la permeabilidad al fluido, tal como el agua son a menudo esencialmente hidrófilos, mientras aquellos que producen una disminución marcada a fluidos tales como el agua son esencialmente hidrófobos. La cantidad del regulador en la pared cuando se incorpora a ésta generalmente es de aproximadamente del 0,01% al 20% por peso o más. Los agentes reguladores de flujo pueden incluir poli(alcoholes hidricos), poli(alquilenglicoles), poli(alquilendiolos), poli(ésteres glicoles), y semejantes. Los reforzadores típicos de flujos incluyen polietilenglicol 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000 y semejantes; glicoles de bajo peso molecular tales como poli(propilenglicol), poli(butilenglicol) y poli(amilenglicol); los poli(alquilendiolos), como el poli(1,3-propandiol), poli(1,4-butandiol), poli(1,6-hexandiol), y semejantes; dioles alifáticos, como 1,3-butilenglicol, 1,4-penta-metilenglicol, 1,4-hexa-metilenglicol, y semejantes; alquilentrioles, como glicerina, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-hexantriol, 1,3,6-hexantriol y semejantes; ésteres, como dipropionato etilenglicol, butirato etilenglicol, dipropionato de butilenglicol, ésteres de acetato de glicerol, y semejantes. Los reforzadores de flujo preferidos actualmente incluyen el grupo de derivados de copolímero de bloques disfuncional, poli(oxialquileno de propilenglicol) conocidos como plurónicos (BASF). Los agentes representativos de disminución de flujo, tales como ftalatos substituidos con un alquilo o alcoxi o con ambos, un grupo alquilo o alcoxi tales como dietil-ftalato, dimetoxietil-ftalato, dimetil-ftalato, y [di(2-etil-hexil) ftalato], aril-ftalatos, como trifenil-ftalato, y butil-bencil-ftalato; acetatos de polivinilo, trietil-citrato, eudragit; sales insolubles como sulfato de calcio, sulfato de bario, fosfato de calcio y semejantes; óxidos insolubles tales como óxido de titanio; polímeros en polvo, gránulos y formas similares tales como poliestireno, poli(metilmetacrilato), policarbonato y polisulfona; ésteres, como ésteres de ácido cítrico, esterificados con grupos alquilos de cadena larga; rellenos inertes y considerablemente impermeables; resinas compatibles con materiales formadores de pared con base celulosa, y semejantes.

Otros materiales pueden ser incluidos en el material de pared semipermeable para impartir flexibilidad y propiedades de alargamiento, para hacer la pared 20 menos frágil y para darle fortaleza ante desgarre. Los materiales apropiados incluyen plastificantes basados en ftalato, como dibencil-ftalato, dihexil-ftalato de, butil-octil-ftalato, ftalatos de cadena recta de seis a once carbonos, di-isononil-ftalato, di-isodecil-ftalato, y semejantes. Los plastificantes incluyen no ftalatos tales como triacetina, dioctil-acefato, talato epoxidizado, tri-isocetil-trimelitato, tri-isononil-trimelitato, acetato isobutirato de sacarosa, aceite de soja epoxidizado, y similares. La cantidad de plastificante en una pared cuando se incorpora a ésta es aproximadamente del 0,01% al 20% en peso, o superior.

El recubrimiento mediante cubeta puede utilizarse convenientemente para proveer la forma de dosificación completada, excepto el orificio de salida. En el sistema de recubrimiento mediante cubeta, la composición formadora de pared 20 se deposita mediante rociado sucesivo de la composición apropiada de la pared sobre el núcleo sencillo o de bicapa comprimido que comprende la capa de medicamento para el núcleo de capa sencilla o la capa de medicamento y la capa de empuje para el núcleo del tipo bicapa, acompañado de volteado en una cubeta giratoria. Se utiliza una cubeta de recubrimiento debido a su disponibilidad a escala comercial. Pueden utilizarse otras técnicas para recubrir el núcleo comprimido. Una vez recubierta, la pared se seca en un horno de tiro forzado o en un horno de temperatura y humedad controladas para liberar la forma de dosificación del(s) solvente (s) utilizados en la fabricación. Las condiciones de secado se seleccionarán convenientemente sobre la base del equipo disponible, condiciones ambientales, solventes, recubrimientos, grosor de recubrimiento, y semejantes.

También pueden emplearse otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, la pared o paredes de la forma de dosificación pueden formarse en una técnica utilizando el procedimiento de suspensión por aire. Este procedimiento

ES 2 320 435 T3

consiste en la suspensión y volteado del núcleo comprimido sencillo o bicapa en una corriente de aire y la composición formadora de la pared semipermeable, hasta que la pared sea aplicada al núcleo. El procedimiento de suspensión por aire es apropiado para la formación independiente de la pared de la forma de dosificación. El procedimiento de suspensión por aire se describe la Patente de los EE. UU. No 2 799 241; en J. Am. Pharm. Assoc. Vol. 48, pps 451-459 (1959); y, ibíd., Vol. 49, pps 82-84 (1960). La forma de dosificación también puede ser recubierta con un dispositivo de recubrimiento Wurster® con suspensión por aire, utilizando por ejemplo, metanol dicloruro de metileno, como un cosolvente para el material de formación de la pared. Un dispositivo de recubrimiento Aeromatic® de suspensión por aire puede utilizarse empleando un cosolvente.

Las formas de dosificación son producidas mediante técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de dosis puede ser producida mediante técnica de granulación húmeda. En la técnica de granulación húmeda, el medicamento y portador se mezclan utilizando un solvente orgánico, tal como etanol anhidro desnaturalizado, como fluido de granulación. Los ingredientes restantes pueden disolverse en una porción del fluido de granulación, tal como el solvente descrito anteriormente, y ésta última solución preparada se añade despacio a la mezcla de medicamento con mezclado continuo en mezcladora. El fluido de granulación se añade hasta que se produzca una mezcla húmeda, cuya mezcla de masa húmeda se fuerza entonces a través de un tamiz predeterminado con destino a las bandejas de hornear. La mezcla se seca durante 18 a 24 horas de 24° C a 35° C en un horno de ventilación forzada. Los gránulos secados se clasifican entonces por tamaños. Después, se añade a la granulación del medicamento estearato de magnesio, u otro lubricante conveniente, y la granulación se coloca en vasijas de molida de medicamento y se mezcla en un molino vibratorio durante 10 minutos. La composición se presiona hasta formar una capa, por ejemplo en una prensa Manesty® o prensa Korsch LCT. Para un núcleo bicapa, la capa que contiene el medicamento se presiona y también se presiona una mezcla húmeda de la composición de la capa de empuje, de incluirse, preparada de manera similar, contra la capa que contiene el medicamento. La compresión intermedia típicamente tiene lugar con una fuerza de alrededor de 50-100 newtons. La compresión de la etapa final típicamente tiene lugar con una fuerza de 3 500 newtons ó más, a menudo 3 500-5 000 newtons. Los núcleos comprimidos, sencillos o bicapas, se alimentan a una prensa de recubrimiento en seco, e.g. prensa Kilian® Dry Coater, y se recubren subsecuentemente con los materiales de pared tal como se describió anteriormente.

Se perforan uno o varios orificios de salida en el extremo de la capa de medicamento de la forma de dosificación, y la forma de dosificación puede recubrirse opcionalmente con recubrimientos solubles en agua que pueden ser coloreados (p. ej, recubrimientos Opadry coloreados) o no coloreados (p. ej., Opadry Claro) para brindarle terminación a la forma de dosificación.

En otra fabricación el medicamento y otros ingredientes que comprenden la capa de medicamento se mezclan y comprimen formando una capa sólida. La capa posee dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del área que debe ocupar la capa en la forma de dosificación, y también posee dimensiones correspondientes a la segunda capa de empuje, de estar incluida, para formar una configuración de contacto entre ambas. El medicamento y otros ingredientes también pueden mezclarse con un solvente y combinarse formando una capa de empuje sólida o semisólida, de estar incluida, para formar una configuración de contacto mediante métodos convencionales, tales como amasado, cilindrado o laminado, comprimiéndose entonces hasta lograr una forma preseleccionada. A continuación, de estar incluida, se coloca una capa de composición de osmopolímero en contacto con la capa de medicamento en una manera similar. La colocación por capas de la formulación del medicamento y la capa de osmopolímero puede realizarse mediante técnicas convencionales de presión para bicapas. Los núcleos comprimidos entonces pueden recubrirse con el material de pared semipermeable antes descrito.

Otro proceso de producción que puede utilizarse comprende la mezcla de los ingredientes pulverizados correspondientes a cada capa en un granulador para lecho fluido. Después de que los ingredientes pulverizados se mezclen en el granulador, un fluido para granulación, por ejemplo, poli(vinil-pirrolidona) en agua, se rocía sobre los polvos. Este proceso granula todo los ingredientes mientras se añade el fluido de granulación. Después de que los gránulos se sequen, se mezcle en la granulación un lubricante, tales como ácido esteárico o estearato de magnesio utilizando una mezcladora p. ej, una mezcladora V o mezcladora de carga. Los gránulos se presionan entonces de la manera descrita anteriormente.

La salida 60 se coloca en cada forma de dosificación. La salida 60 coopera con el núcleo comprimido para la liberación uniforme del medicamento desde la forma de dosificación. La salida se puede colocar durante la fabricación de la forma de dosificación o durante la administración del medicamento, mediante la forma de dosificación en un entorno de aplicación fluido.

La salida 60 puede incluir un orificio que se forma o es capaz de formarse a partir de una sustancia o polímero que se erosiona, disuelve o es lixiviado a partir de la pared externa para formar así un orificio de salida. La sustancia o el polímero pueden incluir, por ejemplo, un ácido poli(glicólico) o poli(láctico) erosionable en la pared semipermeable; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) que se elimina con agua; un compuesto lixiviable, tal como un bloqueador de formación de poros seleccionado entre el grupo que consta de sal inorgánica y orgánica, óxido y carbohidrato.

La salida, o una pluralidad de salidas, pueden formarse lixivando un miembro seleccionado entre el grupo que consta de sorbitol, lactosa, fructosa, glucosa, manosa, galactosa, talosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio y manitol para brindar un orificio dimensionado de salida de poros con liberación uniforme.

ES 2 320 435 T3

La salida puede tener cualquier forma, tales como por ejemplo redonda, triangular, cuadrada, elíptica y semejantes para la liberación uniforme, medida, de un medicamento a partir de la forma de dosificación.

5 La forma de dosificación puede construirse con una o más salidas en una relación espaciada entre sí o una o más superficies de la forma de dosificación.

La perforación, incluso la perforación mecánica y por láser, a través de la pared semipermeable puede utilizarse para formar el orificio de salida. Tales salidas y equipos para formar tales salidas se presentan en las Patentes de los EE. UU. Nos. 3 916 899, por Theeuwes y Higuchi y en la Patente de los EE. UU. No. 4 088 864 de Theeuwes, *et al.*

10

Actualmente se prefiere utilizar un solo orificio de salida.

El singular perfil de velocidad de liberación descrito en la presente solicitud aporta una terapia eficaz de oxycodona durante más de 24 horas. Esta forma de dosificación libera oxycodona durante aproximadamente 24 horas después de su administración con una liberación inmediata del recubrimiento del medicamento y la entrega controlada por la sucesiva liberación del medicamento, que continúa aún más hasta que el núcleo concluya la liberación del medicamento.

15

La velocidad de liberación se caracteriza por un T_{70} de aproximadamente 10 a 20 horas y preferiblemente 15 a 18 horas y más preferiblemente aproximadamente 17 horas. La forma de dosificación se caracteriza además por la ocurrencia de C_{max} a más de 15 horas luego de la entrega, y por ser menos de dos veces C_{24} para crear un perfil de concentración en el plasma sanguíneo más equilibrado a lo largo de 24 horas. El perfil es admirable ya que con una capa de liberación inmediata, y su pico de concentración en plasma concomitante, la concentración de plasma sanguíneo máxima no ocurre hasta aproximadamente 15 horas después de la entrega. Este perfil novedoso proporciona terapia eficaz manteniendo niveles de medicamento en plasma lo suficientemente bajos como para reducir los efectos secundarios asociados con altos niveles de concentración en plasma sanguíneo. Este perfil de entrega también aporta 24 horas de eficacia sin los altos niveles en plasma, y sin niveles subterapéuticos en sangre.

20

De acuerdo con la información antes citada obtenida por experiencia con la forma de dosificación convencional de liberación inmediata, la oxycodona puede colocarse en la capa de medicamento en las formas de dosificación de liberación sostenida en cantidades de aproximadamente 10 mg. a hasta 100 mg. o más, si se desea. En ejemplos actualmente preferidos de capa única de medicamento en las formas de dosificación de una sola dosis diaria, la capa de medicamento comprende oxycodona en una dosis de 20 mg. a 80 mg. de oxycodona por forma de dosificación.

30

Las formas de dosificación representativas tenían valores de T_{70} de más de 14 horas y de oxycodona liberada durante un período continuo de tiempo de más de aproximadamente 22 horas. Dentro de aproximadamente 2 horas después de la administración, cada una de las diferentes formas de dosificación estaba liberando oxycodona a partir del núcleo a una velocidad de liberación uniforme que continuó durante un período de tiempo prolongado de aproximadamente 22 horas o más. Esta liberación en el ejemplo referido ocurrió luego de la liberación de la capa de liberación inmediata.

35

En un ejemplo bicapa de una forma de dosificación de una vez al día, las formas de dosificación tienen un T_{70} de aproximadamente 15 a 18 horas y preferiblemente aproximadamente 17 horas y una liberación proporcionada de oxycodona durante un período de tiempo continuo de al menos aproximadamente 24 horas. Dentro de aproximadamente 2 horas después de su administración, la oxycodona se libera a una velocidad de liberación uniforme que continúa durante un período de tiempo prolongado. Luego de este período prolongado de velocidades de liberación uniformes, la liberación del medicamento continúa durante varias horas más hasta que se agota la forma de liberación.

40

Las formas de dosificación exhiben una liberación sostenida del medicamento durante un período de tiempo continuo que incluye un tiempo prolongado cuando el medicamento es liberado a una velocidad de liberación uniforme tal como se determina en un ensayo de velocidad de liberación estándar, tal como el descrito aquí. Cuando se administran a un sujeto, las formas de dosificación brindan concentraciones de medicamento en el plasma sanguíneo del sujeto que son menos variables a lo largo de un período prolongado de tiempo respecto a las obtenidas con formas de dosificación de liberación inmediata. Cuando las formas de dosificación se administran de manera continua una vez al día, las formas de dosificación brindan concentraciones promedio en plasma estacionarias de oxycodona terapéuticamente efectivas a la vez que brindan concentraciones pico en plasma estacionarias que ocurren en un tiempo posterior luego de administración de la dosis y que exhiben una magnitud menor respecto a las concentraciones pico en plasma estacionarias que ocurren luego de administración de formas de dosificación de liberación inmediata de oxycodona y formas de dosificación existentes de liberación extendida.

50

En la presente solicitud se describe un método de tratamiento de estados de enfermedad y condiciones que responden a tratamiento con oxycodona mediante administración oral a un sujeto de una forma de dosificación de liberación sostenida de oxycodona. El método se practica con formas de dosis que se adaptan para liberar el compuesto a una velocidad de liberación uniforme de entre aproximadamente el 1%/h a 6%/h a lo largo de un período de tiempo prolongado de al menos aproximadamente 20 horas, preferiblemente 22 horas o más.

60

Se prefiere la práctica de los métodos aquí descritos de administración oral de una forma de dosificación de oxycodona a un sujeto una vez al día para el tratamiento del dolor. Otros padecimientos y condiciones, que pueden manifestarse o diagnosticarse clínicamente como síntomas del dolor, pueden tratarse con las formas de dosificación de oxycodona y métodos descritos en la presente solicitud. Además, otros padecimientos y condiciones que pueden o

65

ES 2 320 435 T3

no manifestarse conjuntamente con dolor pero que pueden ser sensibles al tratamiento con oxicodona pueden también tratarse con las formas de dosificación y métodos descritos aquí.

Los métodos preferidos de fabricación de formas de dosificación se describen generalmente en los ejemplos a continuación. Todos los porcentajes son expresados en por ciento del peso a menos que se estipule lo contrario.

Ejemplo 1

Sistema bicapa de configuración biconvexa de 20 mg. de clorhidrato de oxicodona

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 1 933 g de clorhidrato de oxicodona, USP, 7 803 g de óxido de polietileno con peso molecular promedio de 200 000, y 200 g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular medio de 40 000 se añadieron a un recipiente para granulación den lecho fluido. Luego se preparó una solución aglutinante disolviendo 500 g de la misma poli(vinil-pirrolidona) en 4 500 g de agua. Los materiales secos se granulan en lecho fluido al rociarlos con 2 000 g de la solución aglutinante. Luego, la granulación húmeda se seca en el granulador hasta un contenido de humedad aceptable, y se clasifica utilizando un tamiz malla 7. Luego, la granulación se transfiere a una mezcladora y se combina con 2 g de hidroxitolueno butilado como un antioxidante y lubrica con 25 g de estearato de magnesio.

Luego, se prepara una composición de empuje como sigue: primero, se prepara una solución aglutinante. 15,6 kilogramos de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 se disuelven en 104,4 kilogramos de agua. Entonces, se clasifican 24 kilogramos de cloruro de sodio y 1,2 kilogramos de óxido férrico utilizando un clasificador Quadro Comil con un tamiz malla 21. Entonces, los materiales tamizados y 88,44 kilogramos de poli(óxido de etileno) (aproximadamente 2 000 000 peso molecular) se añaden a un recipiente de granulación para lecho fluido. Los materiales secos se transforman en líquido, y se combinan a la vez que se rocían 46,2 kilogramos de solución aglutinante dentro del polvo desde 3 inyectores. La granulación se seca en la cámara para lecho fluido hasta un nivel aceptable de humedad. Los gránulos recubiertos se clasifican utilizando un tamiz Fluid Air a través de un tamiz malla 7. La granulación se transfiere a un mezclador de volteo, combinada con 15 g de hidroxitolueno butilado y lubricada con 294 de estearato de magnesio.

Luego, la composición de medicamento de clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje se comprimen hasta tabletas bicapa. Primero, 113 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y precomprimida, entonces, se añaden 103 mg. de la composición de empuje y las capas se presionan hasta alcanzar una configuración tipo bicapa redondeada, cóncava estándar de un 5/16" de diámetro.

Las configuraciones tipo bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición de formación de la pared comprende 99% acetato de celulosa con un 39,8% de contenido de acetilo y 1% polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición de formación de pared se disuelve en un cosolvente acetona: agua (95: 5 peso:peso) para lograr una solución del 5% de sólidos. La composición de formación de la pared se rocía sobre y alrededor de las configuraciones bicapa en una cubeta de recubrimiento hasta aplicar aproximadamente 39 mg. de membrana a cada tableta.

Luego, se perfora mediante láser un pasaje de salida de 40 mil (1 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%. Después de la perforación, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45° C. para retirar el exceso de humedad.

Luego, los sistemas perforados y secados se recubren con un recubrimiento de liberación inmediata de medicamento. El recubrimiento de medicamento consiste en una solución acuosa del 8% de sólidos que contiene 157,5 g de HCL oxicodona, USP y 850 g de hidroxipropil-metilcelulosa con un peso molecular promedio de 11 200. La solución de recubrimiento de medicamento se rocía sobre los núcleos recubiertos secos hasta lograr un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 8 mg por sistema.

Luego, los sistemas de medicamento recubiertos se recubren con color. El recubrimiento por color es una suspensión del 12% de sólidos de Opadry en agua. La suspensión de recubrimiento por color se rocía sobre los sistemas de medicamento recubiertos hasta alcanzar un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 8 mg por sistema.

Luego, los sistemas recubiertos con color se recubren con recubrimiento claro. El recubrimiento claro es una solución Opadry al 5% de sólidos en agua. La solución clara de recubrimiento es rociada sobre los núcleos recubiertos con color hasta alcanzar un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 3 mg por sistema.

Luego, los sistemas de recubrimiento claro se recubren con aproximadamente 1 g de cera Carnauba dispersando la cera sobre los sistemas a medida que ellos caen en la cubeta de recubrimiento.

La forma de dosificación producida de esta manera está diseñada para administrar 1 mg. de clorhidrato de oxicodona USP como una liberación inmediata a partir de un recubrimiento compuesto por 15% HCL oxicodona, USP y 85% de hidroxipropil-metilcelulosa seguido de la administración controlada de 19 mg. de HCL oxicodona, USP

ES 2 320 435 T3

proveniente del núcleo que contiene 17,7% de clorhidrato de oxicodona USP, 78,03% de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 200 000, 4% de poli(vinil-pirrolidona) con un peso molecular de 40 000, 0,02% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% de estearato de magnesio. La composición de empuje esta compuesta por 73,7% de óxido de polietileno con un peso molecular de 7 000, 20% de cloruro de sodio, 5% de poli(vinil-pirrolidona) con peso molecular promedio de 40 000, 1% de óxido férrico, 0,05% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% de estearato de magnesio. La pared semipermeable está compuesta por 99% de acetato de celulosa con contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol. La forma de dosificación comprende un pasaje, 40mils (1 mm) sobre el centro del lado del medicamento. La forma final de dosificación contiene un recubrimiento por color, un recubrimiento claro y una capa de cera y tiene un velocidad media de liberación de 0,93 mg. de clorhidrato de oxicodona, USP por hora (4,66%/hora).

Ejemplo 2

Sistema de bicapa de configuración biconvexa de 80 mg. de clorhidrato de oxicodona

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento, se produce como sigue: 32,28 kilogramos de clorhidrato de oxicodona, USP, 63,73 kilogramos de poli(óxido de etileno) con peso molecular promedio de 200 000, se añaden a un recipiente de granulación para lecho fluido. Luego, se prepara una solución aglutinante disolviendo 5,45 kg. de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con peso molecular promedio de 40 000 en 40 kilogramos de agua. Los materiales secos se granulan en lecho fluido rociándolos con 33,3 kilogramos de solución aglutinante. Luego, la granulación húmeda se seca en el granulador hasta obtener un contenido aceptable de humedad, clasificándola utilizando un tamiz malla 7. La granulación se transfiere entonces a una mezcladora y se combina con 0,02 kilogramos de hidroxitolueno butilado como un antioxidante y se lubrica con 0,25 kilogramos de estearato de magnesio.

Luego, se prepara una composición de empuje como sigue: primero, se prepara una solución aglutinante disolviendo 15,6 kilogramos de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 en 104,4 kilogramos de agua. Luego, se clasifican 24 kilogramos de cloruro de sodio y 1,2 kilogramos de óxido férrico utilizando un Quadro Comil con un tamiz malla 21. Los materiales clasificados y 88,44 kilogramos de poli(óxido de etileno) (aproximadamente 2 000 000 de peso molecular) se añaden a un recipiente de granulación para lecho fluido. Los materiales secos se transforman en fluidos y se combinan mientras se rocían 46,2 kilogramos de solución aglutinante sobre el polvo desde 3 inyectores. La granulación se seca en la cámara para lecho fluido hasta un nivel aceptable de humedad. Los gránulos recubiertos son clasificados utilizando tamiz Fluid Air malla 7. La granulación se transfiere a un mezclador de volteo, se combina con 15 g de hidroxitolueno butilado y lubrica con 294 g de estearato de magnesio.

Luego, la composición de medicamento de clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje se comprimen hasta formar tabletas bicapa. Primero, 250 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y precomprimen, entonces, se añaden 192 mg. de la composición de empuje y las capas se presionan hasta lograr una configuración tipo bicapa redondeada, cóncava estándar de 13/32" (1,03 cm) de diámetro.

Las configuraciones tipo bicapa son recubiertas con una pared semipermeable. La composición de formación de pared comprende 99% acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición de formación de pared se disuelve en una mezcla de solvente acetona:agua (95:5 peso:peso) para lograr una solución del 5,5% de sólidos. La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de la configuración tipo bicapa en una cubeta de recubrimiento hasta aplicar aproximadamente 40 mg. de membrana a cada tableta.

Luego, se perfora mediante láser un pasaje de salida de 40 mil (1 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%. Después de la perforación, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45° C. para retirar el exceso de humedad.

Luego, los sistemas perforados y secados se recubren con un recubrimiento de liberación inmediata de medicamento. El recubrimiento de medicamento consiste en una solución acuosa del 13% de sólidos que contiene 1,08 g de HCL oxicodona, USP y 6,1 kg de hidroxipropil-metilcelulosa con una viscosidad promedio de 3 centipoise. La solución de recubrimiento de medicamento se rocía sobre los sistemas recubiertos hasta lograr un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 31 mg por sistema.

Luego, los sistemas de medicamento recubiertos se recubren con color. El recubrimiento por color es una suspensión del 12% de sólidos de Opadry en agua. La suspensión de recubrimiento por color se rocía sobre los sistemas de medicamento recubiertos hasta alcanzar un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 36 mg por sistema.

Luego, los sistemas recubiertos con color se recubren con recubrimiento claro. El recubrimiento claro es una solución Opadry del 5% de sólidos en agua. La solución clara de recubrimiento es rociada sobre los sistemas de color recubiertos hasta alcanzar un peso recubierto húmedo promedio de aproximadamente 7 mg por sistema.

Luego, los sistemas de recubrimiento claro se recubren con aproximadamente 100 ppm de cera Carnauba dispersando la cera sobre los sistemas a medida que ellos caen en la cubeta de recubrimiento.

ES 2 320 435 T3

La forma de dosificación producida de esta manera está diseñada para administrar 4 mg. de clorhidrato de oxicodona USP como una liberación inmediata a partir de un recubrimiento compuesto por 15% HCL oxicodona, USP y 85% hidroxipropil-metilcelulosa seguida de la administración controlada de 76 mg. de HCL oxicodona, USP proveniente del núcleo que contiene 32% de clorhidrato de oxicodona USP, 63,73% de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 200 000, 4% de poli(vinil-pirrolidona) con un peso molecular de 40 000, 0,02% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% de estearato de magnesio. La composición de empuje está compuesta por 73,7% de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 7 000 000, 20% de cloruro de sodio, 5% de poli(vinil-pirrolidona) con peso molecular promedio de 40 000, 1% de óxido férrico, 0,05% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% de estearato de magnesio. La pared semipermeable está compuesta por 99% de acetato de celulosa con contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol. La forma de dosificación comprende un pasaje, 40 mils (1 m) sobre el centro del lado del medicamento. La forma final de dosificación contiene un recubrimiento por color, un recubrimiento claro y una capa de cera y tiene una velocidad media de liberación de 4,42 mg. de clorhidrato de oxicodona, USP por hora (5,52%/hora).

15 Ejemplo 3

Sistema de clorhidrato de oxicodona en configuración de tableta de 23,1 mg

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 23,1 g de clorhidrato de oxicodona, 166,5 g de poli(óxido de etileno) con peso molecular promedio de 200 000, 10,0 g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-3 con un peso molecular promedio de 40 000 se añaden a un recipiente planetario Kitchenaid de mezclado. Luego, los materiales secos se combinan durante 30 segundos.

25 Luego, se añaden lentamente 80 ml de alcohol anhidro desnaturalizado a los materiales mezclados con mezclado continuo durante aproximadamente 2 minutos. Luego, la granulación húmeda recién preparada se seca a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y se tamiza a través de tamiz malla 16. Luego, la granulación se transfiere a un contenedor apropiado, se mezcla y lubrica con 1,0 g de ácido esteárico, y entonces 0,5 g de estearato de magnesio.

30 Luego, se prepara una composición de empuje como sigue: primero, se prepara una solución aglutinante. 5,2 kilogramos de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 se disuelven en 34,8 kilogramos de agua.

22 400 g de cloruro de sodio se clasificaron utilizando un tamiz Quadro Comil de malla 21.

35 Luego, 1 120g de óxido férrico se pasaron por un tamiz malla 40. Entonces, todos los materiales tamizados, 82 540 g de polietileno (óxido) aceptable desde el punto de vista farmacéutico) con un peso molecular de 7 000 000 se añadieron a un recipiente Glatt Fluit Bed. El recipiente se fijó al granulador iniciando el proceso de granulación. Luego, los polvos secos se suspendieron en aire y mezclaron. Entonces, la solución aglutinante se roció sobre el polvo desde 3 inyectores. Las condiciones de granulación se supervisaron durante el proceso como sigue: velocidad total de rociado de solución 700 g/min; temperatura de entrada 45° C; y flujo de aire de proceso de 2000 m³/h.

Mientras se rociaba la solución aglutinante, las bolsas del filtro se sacudían durante 10 segundos cada 30 segundos para despegar cualquier posible depósito de polvo. Al final del rociado de la solución, 43 080 g, las partículas granu-
45 ladas recubiertas continuaron con el proceso de secado. La máquina se apagó, y los gránulos recubiertos se retiraron del granulador.

Los gránulos recubiertos se clasificaron utilizando un tamiz Fluid Air con una malla 7. La granulación se transfirió a un mezclador de volteo, se mezcló con 56 g de hidroxitolueno butilado y lubricó con 280 g de ácido esteárico.

50 Luego, la composición de medicamento de clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje se comprimen en forma de tabletas bicapa en la prensa Carver Tablet Press. Primero, 164,3 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y precomprimida, entonces, se añaden 109,5 mg. de la composición de empuje y las capas se comprimen a una presión del cabezal de aproximadamente ½ tonelada métrica hasta lograr una configuración estratificada longitudinal cóncava profunda de 13/64" (0,516 cm) de diámetro.

Las configuraciones tipo bicapa se recubren con una capa de subrecubrimiento. La composición de formación de pared comprende 70% de hidroxipropil-celulosa que tiene un peso promedio molecular de 60 000 y 30% poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000. La composición de formación de pared se disuelve en etanol para lograr una solución del 6% de sólidos. La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de las bicapas en un Recubridor Vector HiCoater de 12".

Las configuraciones subrecubiertas se recubren con una pared semipermeable. La composición de formación de pared comprende acetato de celulosa al 99% con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol que comprende un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición de formación de pared se disuelve en un cosolvente acetona: agua (95: 5 peso:peso) para lograr una solución del 5% de sólidos. La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de las configuraciones subrecubiertas en un Recubridor Vector HiCoater de 12".

ES 2 320 435 T3

Luego, se perfora mecánicamente un pasaje de salida de 35 mil (0,889 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 66 horas a 45°C. y humedad del 45%. Después, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45°C. para retirar el exceso de humedad. La forma de dosificación producida mediante este procedimiento brinda
5 11,5% de clorhidrato de oxicodona USP, 82,78% de poli(óxido de etileno) con peso molecular de 200 000, 4,97% de poli(vinil-pirrolidona) con peso molecular de 40 000, 0,5% de ácido esteárico y 0,25% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 73,7% de poli(óxido de etileno) con peso molecular de 7 000 000, 20% de cloruro de sodio, 5% de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso promedio molecular de 40 000, 1% de óxido férrico, 0,05% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% ácido esteárico. La pared semipermeable comprende 99%
10 en peso de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La forma de dosificación comprende un pasaje, 35 mils (0.889 mm), teniendo una velocidad media de liberación de clorhidrato de oxicodona de 0,77 mg./hora.

Ejemplo 4

15 *Sistema bicapa de clorhidrato de oxicodona 23,1 g*

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 23,1 g de clorhidrato de oxicodona, 156,5 g de poli(óxido de etileno) con peso molecular promedio de 200 000, 10,0 g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 y 10,0 g de cloruro de sodio se añaden a un recipiente planetario Kitchenaid de mezclado. Entonces, 80 ml de alcohol anhidro desnaturalizado se añaden lentamente a los materiales mezclados con mezclado continuo durante aproximadamente 2 minutos. Luego, la granulación húmeda recién preparada se seca a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y se tamiza a través de un tamiz malla 16. Luego, la granulación se transfiere a un contenedor apropiado, mezclada y lubricada con 1,0 g de ácido esteárico, y luego con 0,5 g de estearato de magnesio.

Luego, se prepara una composición de empuje como sigue: primero, se prepara una solución aglutinante. 3,4 kilogramos de hidroxipropil-metilcelulosa con un peso molecular promedio de 11 200 se disuelven en 30,6 kilogramos de agua. Se clasificaron 27 000 g de cloruro de sodio utilizando un tamiz Quadro Comil con malla 21.

Luego, 900 g de óxido férrico se pasaron por un tamiz malla 40. Entonces, todos los materiales tamizados, 57 300 g de poli(óxido de etileno) aceptables desde el punto de vista farmacéutico con un peso molecular de 2 000 000 y 1 800 g de hidroxipropil-metilcelulosa con un peso molecular promedio de 11 200 se añadieron a un recipiente Glatt Fluit Bed. El recipiente se fijó al granulador iniciando el proceso de granulación. Luego, los polvos secos se suspendieron en aire y mezclaron. Entonces, la solución aglutinante se roció sobre el polvo desde 3 inyectores. Las condiciones de granulación se supervisaron durante el proceso como sigue: velocidad total de rociado de solución 700 g/min; temperatura de entrada 45°C; y flujo de aire de proceso 3 000 m³/h.

Mientras se rociaba la solución aglutinante, las bolsas del filtro se sacudían durante 10 segundos cada minuto para despegar cualquier posible depósito de polvo. Al final del rociado de la solución, 27 000 g, las partículas granuladas recubiertas continuaron con el proceso de secado. La máquina se apagó, y los gránulos recubiertos se retiraron del granulador.

Los gránulos recubiertos se clasificaron utilizando un tamiz Fluid Air de malla 7. La granulación se transfirió a un mezclador de volteo, se mezcló con 72 g de hidroxitolueno butilado y lubricó con 225 g de estearato de magnesio.

Luego, la composición de medicamento de clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje se comprimen en forma de tabletas bicapa en la prensa Carver Tablet Press. Primero, 113 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y precomprimida, entonces, se añaden 87 mg. de la composición de empuje y las capas se comprimen a una presión de aproximadamente ½ tonelada métrica hasta lograr una configuración tipo bicapa de 5/16" (0,794 cm) de diámetro.

Las configuraciones tipo bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición de formación de pared comprende 99% de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1 de polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición de formación de pared se disuelve en un cosolvente acetona:agua (95% peso:peso). La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de las bicapas en un Recubridor Vector HiCoater de 12".

Luego, se perfora mecánicamente un pasaje de salida de 20 mil (0,508 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%. Después, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45°C. para retirar el exceso de humedad. La forma de dosificación producida mediante este procedimiento brinda 18,7% de clorhidrato de oxicodona USP, 75,55% poli(óxido de etileno) con peso molecular de 200 000, 4,96% poli (vinil-pirrolidona) con peso molecular de 40 000, 0,5% de ácido esteárico y 0,25% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 63,67% poli(óxido de etileno) con peso molecular de 7 000 000, 30% de cloruro de sodio, 5% de hidroxipropil-metilcelulosa con un peso promedio molecular de 11 200, 1% de óxido férrico, 0,08% de hidroxitolueno butilado, y 0,25% de estearato de magnesio. La pared semipermeable comprende 99% en peso de

ES 2 320 435 T3

acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39.8% y 1% de polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La forma de dosificación comprende un pasaje, 20 mils (0.508 mm), con una velocidad media de liberación de clorhidrato de oxicodona de 1,1 mg./hora.

5 Ejemplo 5

Sistema osmótico elemental de bomba de capa única de clorhidrato de oxicodona

10 El sistema representa el núcleo osmótico que contiene el medicamento, rodeado por una membrana semipermeable con un orificio de administración. Cuando se expone al agua, el núcleo absorbe agua osmóticamente a una velocidad controlada, determinada por la permeabilidad de la membrana, y por la presión osmótica de los componentes principales del núcleo. Debido a un volumen interno constante, el sistema entrega un volumen de solución saturada igual al volumen de consumo de solvente.

15 A continuación se muestra la formulación del sistema prototipo:

Sistema osmótico elemental de bomba de capa única de 68 mg de clorhidrato de oxicodona

Núcleo:

20

HCL oxicodona 18,9%

Manitol, NF 73,1

25

Povidona, USP, Ph Eur. (K29-32) 1,0%

Crospovidona 3,0%

30

HPMC, 2910, USP, 5 cps 3,0%

Estearato de Magnesio, NF 1,0%

Peso Total Núcleo 378 mg.

35

Membrana Semipermeable

Acetato de Celulosa, NF, 320 90%

Polietilenglicol 3 350, NF, LEO 10%

40

Solvente: Acetona 88%, agua 12% solución de recubrimiento contiene 5% de sólidos

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 37,8 g de clorhidrato de oxicodona, 146,2 g de manitol, 2,0 g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 y 6,0 g de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) 2910 se añaden a un recipiente planetario Kitchenaid de mezclado.

50 Luego, los materiales secos se mezclan durante 30 segundos. Entonces, 70 ml de alcohol anhidro desnaturalizado se añaden lentamente a los materiales mezclados con mezclado continuo durante aproximadamente 1 minuto. Luego, la granulación húmeda recién preparada se seca a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y se tamiza a través de malla 12. Luego, la granulación se transfiere a un contenedor apropiado, se combina con 6,0 g de crospovidona y se mezcla durante 1 minuto. Entonces la granulación se lubrica con 2,0 g de estearato de magnesio durante 30 segundos.

55 La composición de medicamento de clorhidrato de oxicodona se comprime y lleva a tabletas de una sola capa en la prensa Carver Tablet Press. Primero, 378 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y se comprimen entonces a una presión del cabezal de aproximadamente ½ tonelada métrica hasta lograr una configuración de capa simple 3/8" (0,375 cm) de diámetro.

60 Las configuraciones comprimidas se recubren con una pared semipermeable. La composición de formación de pared comprende 90% de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 32,08% y 10% polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición de formación de pared se disuelve en un cosolvente acetona:agua (88:12 peso:peso) para lograr una solución al 5% de sólidos. La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de las configuraciones bicapa en un Recubridor Vector HiCoater de 12".

65

Luego, se perforan mecánicamente dos pasajes de salida de 10 mil (0,25 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%.

ES 2 320 435 T3

Después, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45° C. para retirar el exceso de humedad.

Ejemplo 6

5 *Sistema bicapa de clorhidrato de oxicodona 73,6 mg*

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 73,6 g de clorhidrato de oxicodona, 121,4 g de poli(óxido de etileno) de alta viscosidad con peso molecular promedio de 200 000 y 4 g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 se añaden a un recipiente planetario Kitchenaid de mezclado. Entonces los materiales secos se mezclan durante 30 segundos. Luego, se añaden lentamente 70 ml de alcohol anhidro desnaturalizado a los materiales mezclados con mezclado continuo durante aproximadamente 3 minutos. Luego, la granulación húmeda recién preparada se seca a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y se tamiza a través de malla 12. Luego, la granulación se transfiere a un contenedor apropiado, se mezcla y lubrica con 1,0 g de estearato de magnesio.

La composición de empuje se prepara como sigue: primero, se prepara una solución aglutinante. 5,2 kilogramos de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 se disuelve en 34,8 kg. de agua.

Luego, 22 400 g de cloruro de sodio se clasifican utilizando un tamiz Quadro Comil de malla 21. Luego 1 120 g. de óxido férrico se pasa por un tamiz malla 21. Entonces, todos los materiales tamizados, y 82 540 g de poli(óxido de etileno) aceptables desde el punto de vista farmacéutico con un peso molecular de 7 000 000 se añaden a un recipiente Glatt Fluit Bed. El recipiente se fijó al granulador iniciando el proceso de granulación. Luego, los polvos secos se suspendieron en aire y mezclaron. Entonces, la solución aglutinante se roció sobre el polvo desde 3 inyectores. Las condiciones de granulación se supervisaron durante el proceso como sigue: velocidad total de rociado de solución 700 g/min; temperatura de entrada 45°C; y flujo de aire de proceso 2 000 m³/h.

Mientras se rociaba la solución aglutinante, las bolsas del filtro se sacudían durante 10 segundos cada 30 segundos para despegar cualquier posible depósito de polvo. Al final del rociado de la solución, 43 080 g, las partículas granuladas recubiertas continuaron con el proceso de secado. La máquina se apagó, y los gránulos recubiertos se retiraron del granulador. Los gránulos recubiertos se clasificaron utilizando un tamiz Fluid Air de malla 7. La granulación se transfirió a un mezclador de volteo, se mezcló con 56 g de hidroxitolueno butilado y lubricó con 280 g de ácido esteárico.

Luego, la composición de medicamento de HCL oxicodona y la composición de empuje se comprimen en forma de tabletas bicapa en la prensa Carver Tablet Press. Primero, 194 mg. de la composición de clorhidrato de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y precomprimida, entonces, 149 mg. de la composición de empuje se añaden y las capas se comprimen a una presión del cabezal de aproximadamente ½ tonelada métrica hasta lograr una configuración tipo bicapa de 3/8" (0,375 cm) de diámetro.

Las configuraciones tipo bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición de formación de pared comprende 70% de hidroxipropil-celulosa con un peso molecular promedio de 60 000 y 30% poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000. La composición de formación de pared se disuelve en etanol para lograr una solución del 6% de sólidos. La composición de formación de pared se rocía sobre y alrededor de las bicapas en un Recubridor Vector HiCoater de 12".

Las configuraciones subrecubiertas se recubren con una pared semipermeable. La composición formadora de pared comprende 99% acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La composición formadora de pared se disuelve en un cosolvente acetona:agua (95:5 peso:peso) para lograr una solución del 5% de sólidos. La composición formadora de pared se rocía sobre y alrededor de las configuraciones tipo bicapa en un Recubridor Vector High Coater 12".

Luego, se perfora mecánicamente un pasaje de salida de 25 mil (0,64 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira mediante secado durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%. Después, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45°C. para retirar el exceso de humedad.

La forma de dosificación producida mediante este procedimiento brinda 36,8% de clorhidrato de oxicodona USP, 60,7% poli(óxido de etileno) con peso molecular de 200 000, 4,0% poli(vinil-pirrolidona) con peso molecular de 40 000, y 0,5% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 73,7% poli(óxido de etileno) con peso molecular de 7 000, 20% cloruro de sodio, 5% poli(vinil-pirrolidona) con un peso promedio molecular de 40 000, 1% óxido férrico, 0,05% hidroxitolueno butilado, y 0,25% estearato de magnesio. La pared semipermeable comprende 99% en peso de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350.

La forma de dosificación comprende un pasaje, 25 mils (0.64 mm), con una velocidad media de liberación de clorhidrato de oxicodona de 5 mg/h.

ES 2 320 435 T3

Ejemplo 7

Sistema bicapa de configuración biconvexa de 9,5 mg de clorhidrato de oxicodona

5 Una forma de dosificación adaptada, diseñada y configurada como un dispositivo de administración osmótica de medicamento se produce como sigue: 8,2 g. de clorhidrato de oxicodona, 72,55 g de poli(óxido de etileno) de polietileno con peso molecular promedio de 200 000, 4g de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con peso molecular promedio de 40 000 y 15 g de cloruro de sodio se añaden a un recipiente planetario de mezclador Kitchenaid. Luego los materiales secos se mezclan durante 30 segundos. Entonces 70 ml de alcohol anhidro desnaturalizado se
10 añaden lentamente a los materiales mezclados con mezclador continuo durante aproximadamente 3 minutos. Luego la granulación húmeda recién preparada se seca a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas y se pasa por un tamiz malla 12. Luego, la granulación se transfiere a un contenedor apropiado, se mezcla y lubrica con 0,25 g de estearato de magnesio.

15 La composición de empuje se prepara como sigue: se prepara una solución aglutinante. 5,2 kg de poli(vinil-pirrolidona) identificada como K29-32 con un peso molecular promedio de 40 000 se disuelven en 34,8 kilogramos de agua.

Luego, se clasifican 22 400 g de cloruro de sodio utilizando un clasificador Quadro Comil con una tamiz malla
20 21. Luego, 1 120 g de óxido férrico se pasan a través de un tamiz malla 21. Entonces todos los materiales tamizados, conjuntamente con 82 450 g de poli(óxido de etileno) aceptable desde el punto de vista farmacéutico con un peso molecular de 7 000 000 se añaden a un recipiente de granulación Glatt Fluid Bed Granulator. Luego, los polvos secos se suspenden en aire y mezclan en la cámara de granulación durante aproximadamente 2 minutos. Entonces, la solución aglutinante se rocía sobre el polvo a partir de 3 toberas. Las condiciones de granulación se supervisan durante
25 el proceso como sigue: velocidad total de rociado de la solución 700 g/min; temperatura de entrada 45° C; y flujo de aire de proceso 2 000 m³/h.

Mientras se rocía la solución aglutinante, las bolsas del filtro se sacuden durante 10 segundos cada 30 segundos para
30 despegar cualquier depósito posible de polvo. Al final del rociado de la solución, 43 080 g, las partículas granuladas recubiertas se secan en la cámara de granulación hasta lograr un contenido de humedad de aproximadamente 1,5% de pérdida por secado a 75° Celsius. La máquina se apaga y los gránulos recubiertos se retiran del granulador. Los gránulos recubiertos se tamizan utilizando un tamiz Fluid Air malla 7. La granulación se transfiere a un mezclador de volteo, se mezcla con 56 g de hidroxitolueno butilado y se lubrica con 280 g de ácido esteárico.

35 La composición de medicamento de HCL oxicodona y la composición de empuje se comprimen hasta lograr tabletas bicapa en una prensa Carvet Tablet Press. Primero 122 mg de la composición de hidrocloreto de oxicodona se añaden a una cavidad del troquel y precomprimen, entonces, se añaden 94 mg de la composición de empuje y las capas se presionan a una presión del cabezal de aproximadamente ½ tonelada métrica hasta alcanzar una configuración tipo bicapa de diámetro 5/16" (0,312 cm).
40

Las configuraciones bicapa son recubiertas con una membrana semipermeable. La composición de formación de la
membrana comprende 99% acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% y 1% de polietilenglicol con un
peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. Los materiales secos se disuelven en un cosolvente de acetona:agua
(95,5 peso:peso) para lograr una solución del 5% de sólidos. La composición de formación de membrana se rocía
45 sobre y alrededor de las configuraciones tipo bicapa en un Recubridor Vector HiCoater 24".

Luego, se perfora mecánicamente un pasaje de salida de 40 mil (1,01 mm) a través de la pared semipermeable para
conectar la capa de medicamento con el exterior del sistema de dosificación. El solvente residual se retira secándolo
50 durante 48 horas a 45°C. y humedad del 45%. Luego, los sistemas osmóticos se secan durante 4 horas a 45°C para retirar el exceso de humedad.

La forma de dosificación producida según este proceso brinda 8,2 g de clorhidrato de oxicodona USP, 72,55%
de poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio de 200 000, 4,0 g de poli(vinil-pirrolidona) con un peso
molecular de 40 000, y 0,25% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 73,7% de poli(óxido
55 de etileno) con un peso molecular promedio de 7 000 000, 20% de cloruro de sodio, 5% de poli(vinil-pirrolidona)
con un peso molecular promedio de 40 000, 1% óxido ferroso, 0,05% hidroxitolueno butilado, y 0,25% estearato
de magnesio. La pared semipermeable comprende 99% en peso de acetato de celulosa que comprende un contenido
de acetilo de 39,8% y 1% de polietilenglicol con un peso molecular de viscosidad promedio de 3 350. La forma de
dosificación comprende un pasaje, 40 mils (1,01 mm.) y con 35 mg de membrana, ella administra 9,5 mg de clorhidrato
60 de oxicodona a una velocidad promedio de liberación de 0,5 mg/h en un perfil del 71,6% de orden cero.

En la presente solicitud también se describe un método para administración de 1 a 500 mg de oxicodona a un
paciente necesitado de alivio del dolor. El método, en una administración, comprende la administración oral al paciente
de 1 a 500 mg de una oxicodona seleccionada entre el grupo que consta de base de oxicodona o sal de oxicodona
65 administrada a partir de una composición terapéutica, 20 a 375 mg de poli(óxido de alquileno) con un peso molecular
promedio de 50 000 a 750 000, 0,01 a 25 mg de poli (vinil-pirrolidona) con un peso molecular de 5 000 a 350 000, y
0,01 a 10 mg de un lubricante, cuya composición brinda una terapia de oxicodona durante un largo período de tiempo.

ES 2 320 435 T3

También se describe un método para administrar de 1 a 500 mg. de oxicodona a un paciente que admite oralmente de 1 a 500 mg. de oxicodona por paciente, que se administra a partir de una forma de dosificación que comprende una pared semipermeable, permeable a fluido acuoso e impermeable al paso de oxicodona. La pared semipermeable rodea un espacio interno o compartimiento que comprende una composición de medicamento de oxicodona y una composición de empuje. La composición de medicamento de oxicodona comprende de 1 a 500 mg de oxicodona, 20 a 375 mg de poli(óxido de alquileo) con un peso molecular de 50 000 a 750 000, 0,01 a 25 mg de poli(vinil-pirrolidona) con un peso molecular de 5 000 a 350 000, y 0 a 10 mg de un lubricante. La composición de empuje comprende de 20 a 375 mg de un polímero hidrogel, tal como un poli(óxido de alquileo) de peso molecular de 1 000 000 a 10 000 000, de 0 a 75 mg de un osmoagente, 0 a 75 mg. de hidroxialquilcelulosa, 0,01 a 5,5 mg de un colorante, 0,01 a 10 mg de un lubricante, y 0 a 10 mg. de un antioxidante; y medios de salida en la pared semipermeable para administrar la oxicodona a partir de la forma de dosificación absorbiendo fluido a través de la pared semipermeable hacia dentro de la forma de dosis, dispensando la composición de oxicodona y haciendo que la composición de empuje se expanda y empuje a la composición de oxicodona a través de la salida, por lo que, a través de las operaciones combinadas de la forma de dosificación, la oxicodona se administre en una dosis terapéuticamente eficaz a una velocidad controlada durante un período sostenido de tiempo.

La Figura 5 ilustra los perfiles medios de concentración de oxicodona en plasma para tratamiento de oxicodona en el día uno. Los resultados de la forma de dosificación de liberación prolongada controlada de manera osmótica se ilustran mediante la línea sólida con círculos negros. Esta forma de dosificación se administró una vez al día y la misma contenía 20 mg de oxicodona.

La Figura 6 ilustra la concentración media de oxicodona en plasma luego de tratamiento de oxicodona en los días cuatro y cinco, en estado estacionario. En la Figura 6 una línea sólida con círculos negros denota el perfil de plasma correspondiente a la forma de dosificación osmótica de administración una vez al día; que contenía 20 mg de oxicodona.

Se presentan métodos para administración de oxicodona a un paciente, y métodos para producir una concentración de oxicodona en plasma. El método brinda una administración oral a un paciente de una forma de dosificación que administra oxicodona para su terapia deseada, a una velocidad controlada, a lo largo de un tiempo continuo de hasta 24 horas. El método también comprende la administración oral a un paciente de una dosis terapéutica de oxicodona a partir de una sola dosificación que administra la oxicodona durante 24 horas. El método comprende además la administración de oxicodona para producir una primera concentración de oxicodona en el plasma, una segunda concentración elevada de oxicodona en el plasma, y una tercera concentración continua de oxicodona en el plasma.

ES 2 320 435 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una forma de dosificación oral de liberación sostenida para la administración controlada de oxycodona una vez al día que comprende:

(a) un núcleo que comprende:

10 (i) un agente osmótico; y

(ii) oxycodona y/o una o más sales ácidas de adición de éstas (el compuesto), aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

(b) una membrana semipermeable que envuelve al núcleo;

15 (c) un orificio de salida a través de la membrana semipermeable, que se comunica con el núcleo para permitir la liberación del compuesto al entorno; y

20 (d) un recubrimiento de liberación inmediata que comprende de 0,5 a 75 mg del compuesto y de 0,5 a 275 mg. de un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, seleccionado entre el grupo que consta de alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa e hidroxipropil-alquilcelulosa.

2. Una forma de dosificación oral de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende un poli(óxido de alquileo).

25 3. Una forma de dosificación oral de liberación sostenida según la reivindicación 1 o 2, en la que el núcleo comprende:

(i) una primera capa de medicamento que comprende el compuesto, y

30 (ii) una segunda capa expansible que comprende el agente osmótico y no comprende el compuesto.

35

40

45

50

55

60

65

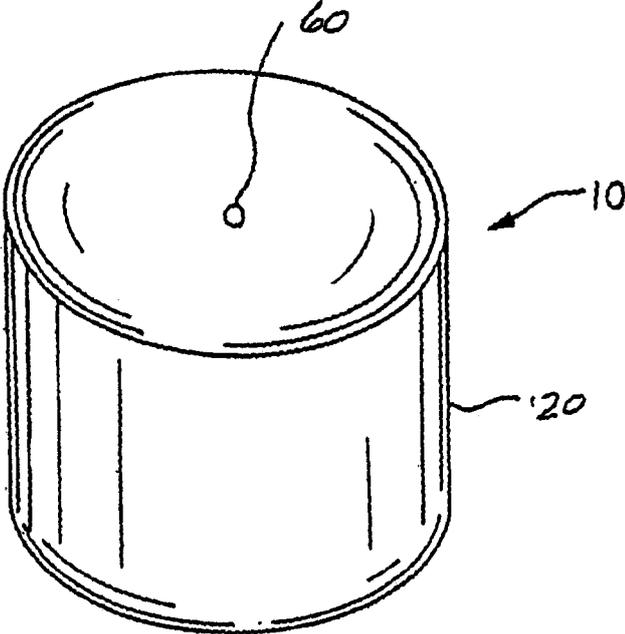


FIG. 1

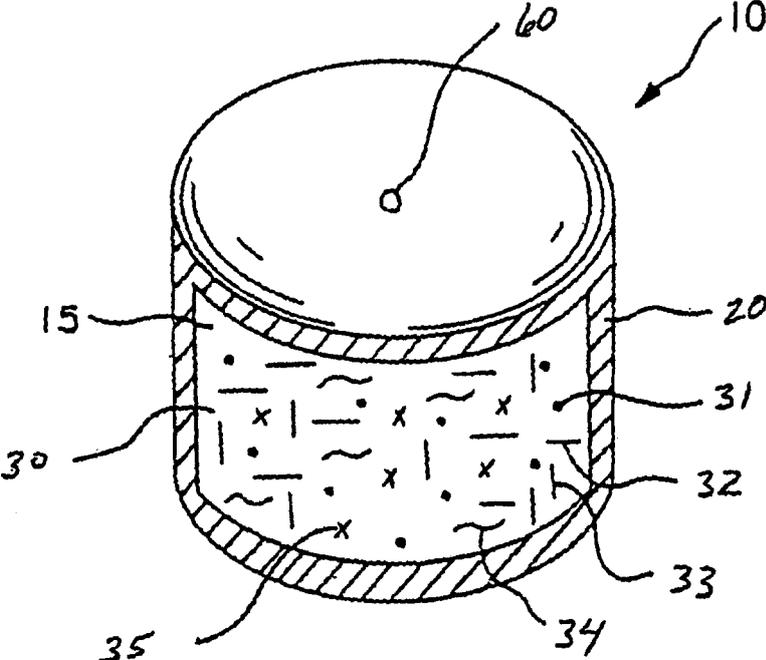


FIG. 2

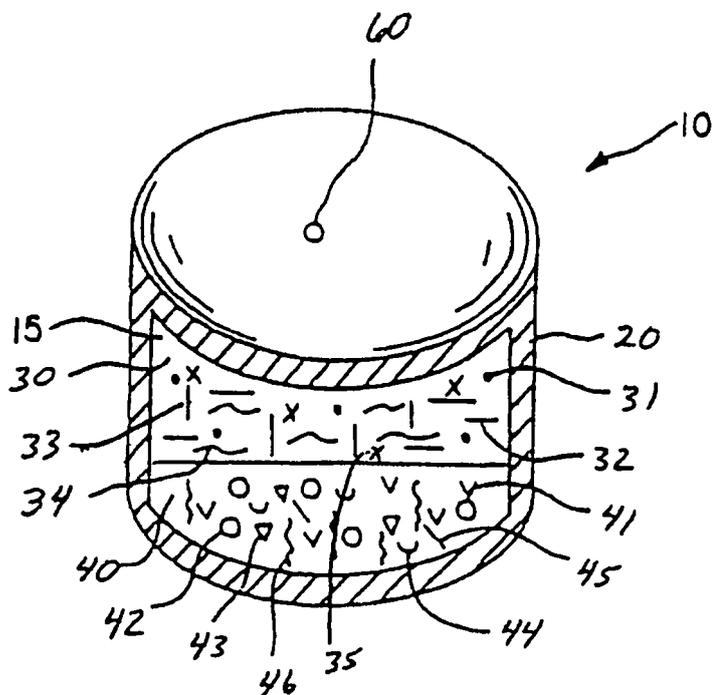


FIG. 3

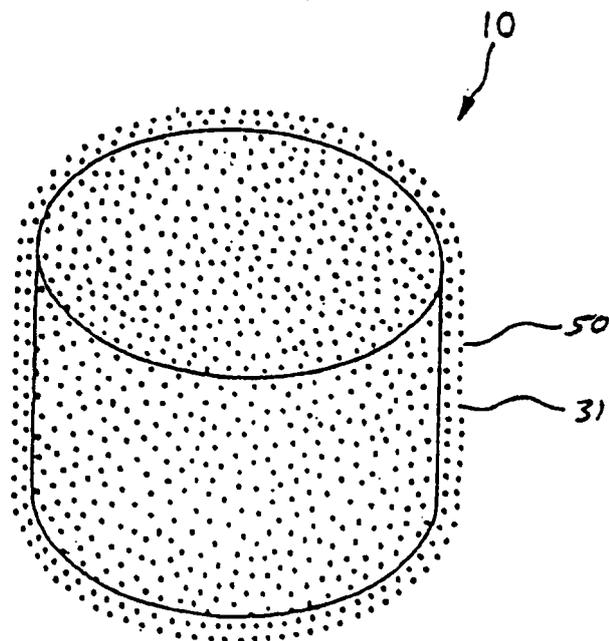


FIG. 4

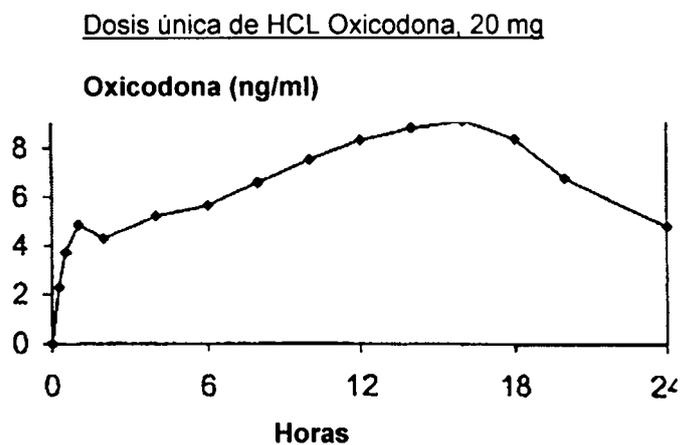


Figura 5

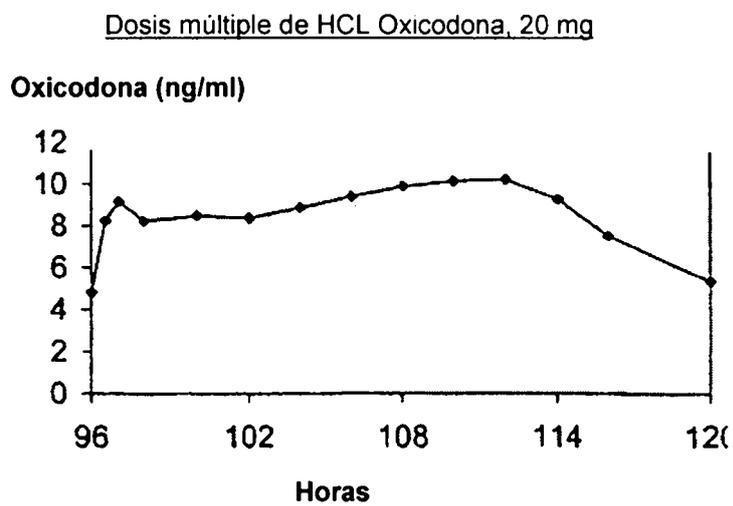


Figura 6

Velocidad de liberación de la HCL Oxycodona 20mg

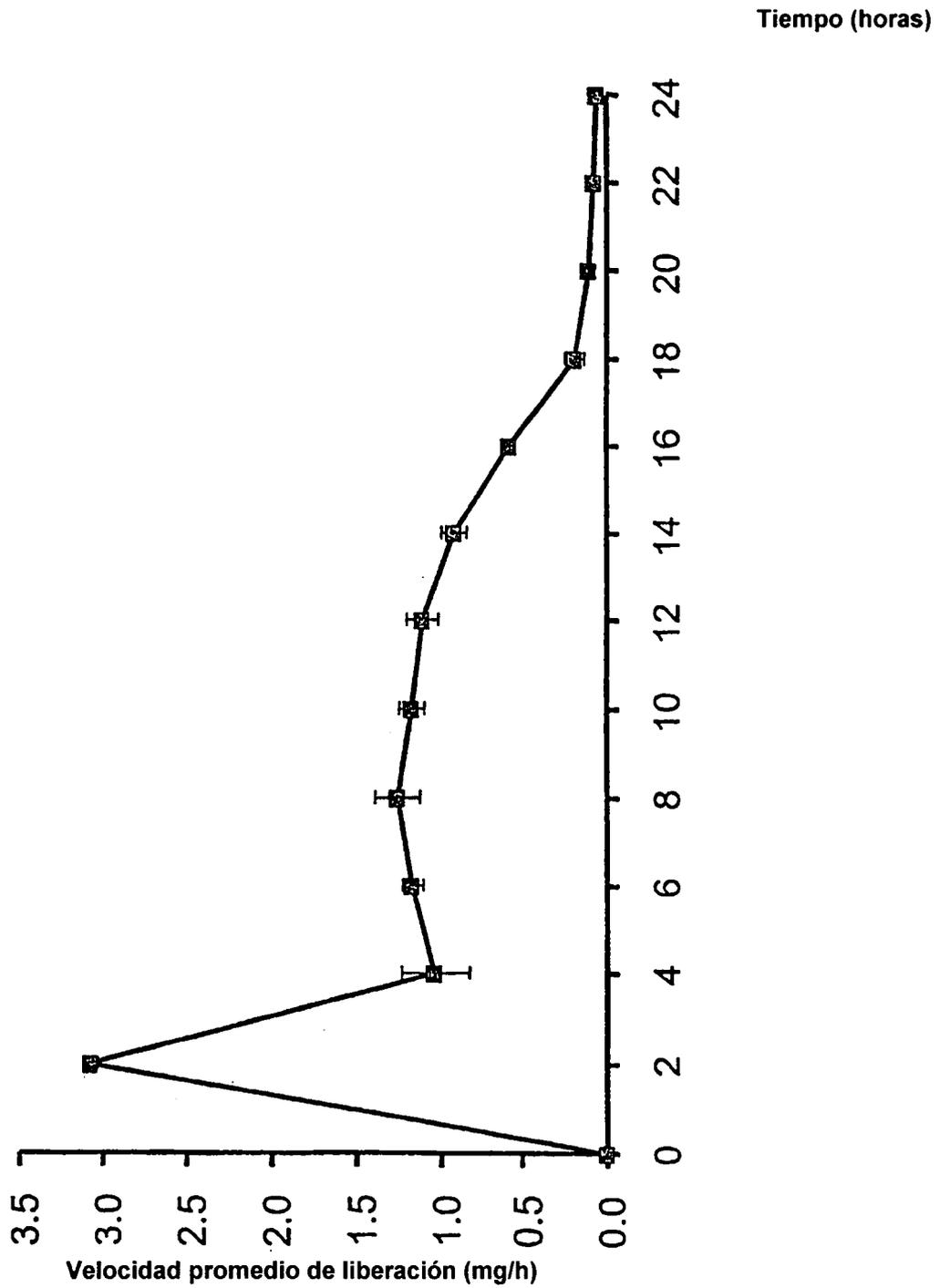


Figura 7

Liberación acumulativa de HCL Oxidona, 20 mg

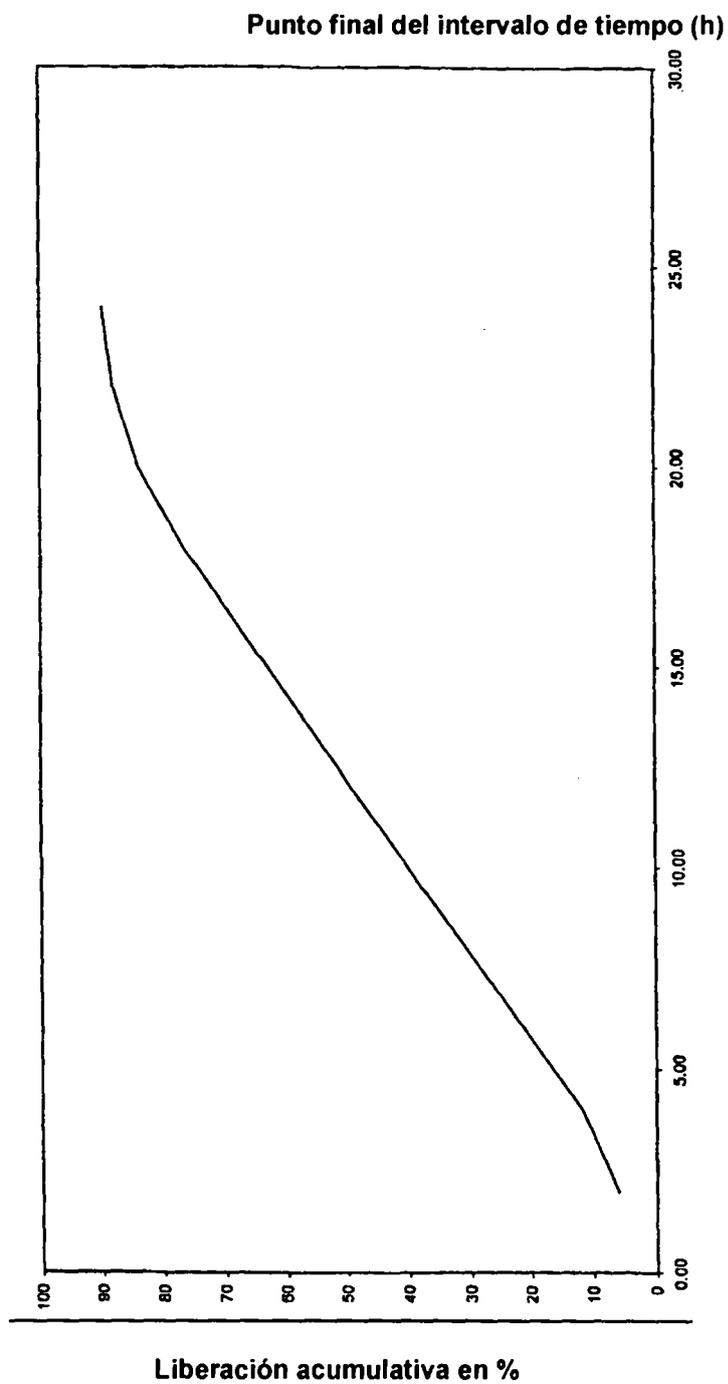


Figura 8

Velocidad de liberación de la HCL Oxidona 20mg

Punto final del intervalo de tiempo horas

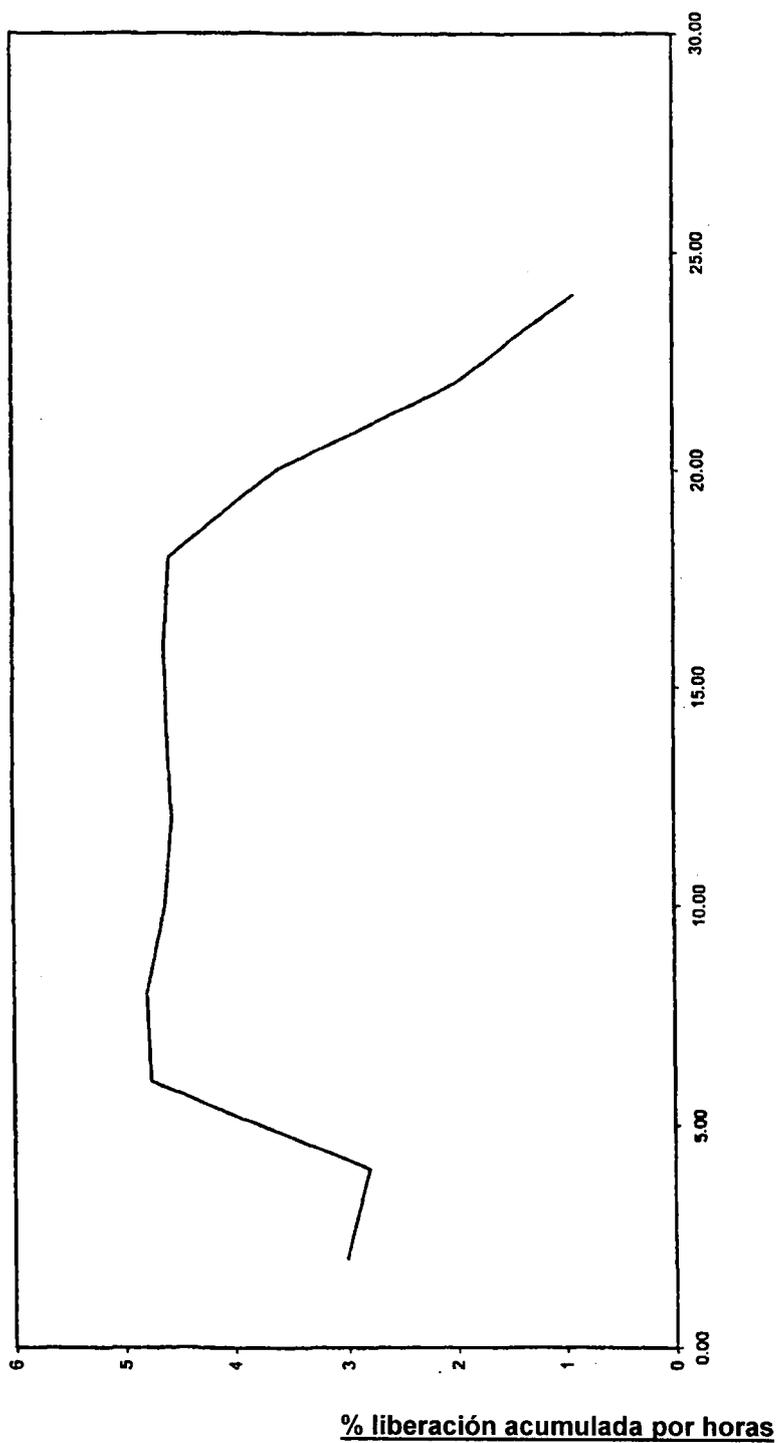
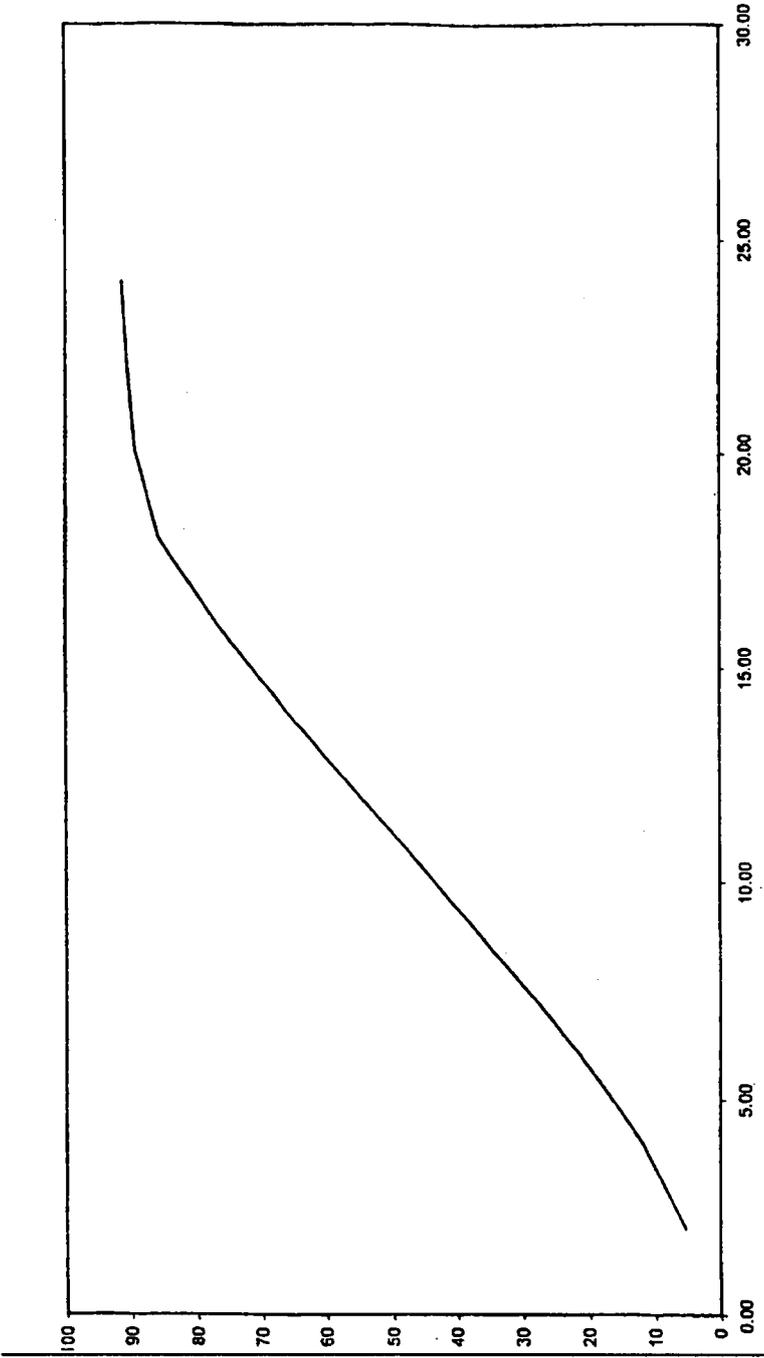


Figura 9

Liberación acumulativa de HCL Oxidona, 80 mg

Punto final del intervalo de tiempo horas



Liberación acumulativa en %

Figura 10

Velocidad de Liberación de HCL Oxycodona, 80 mg

Punto final del intervalo de tiempo (h)

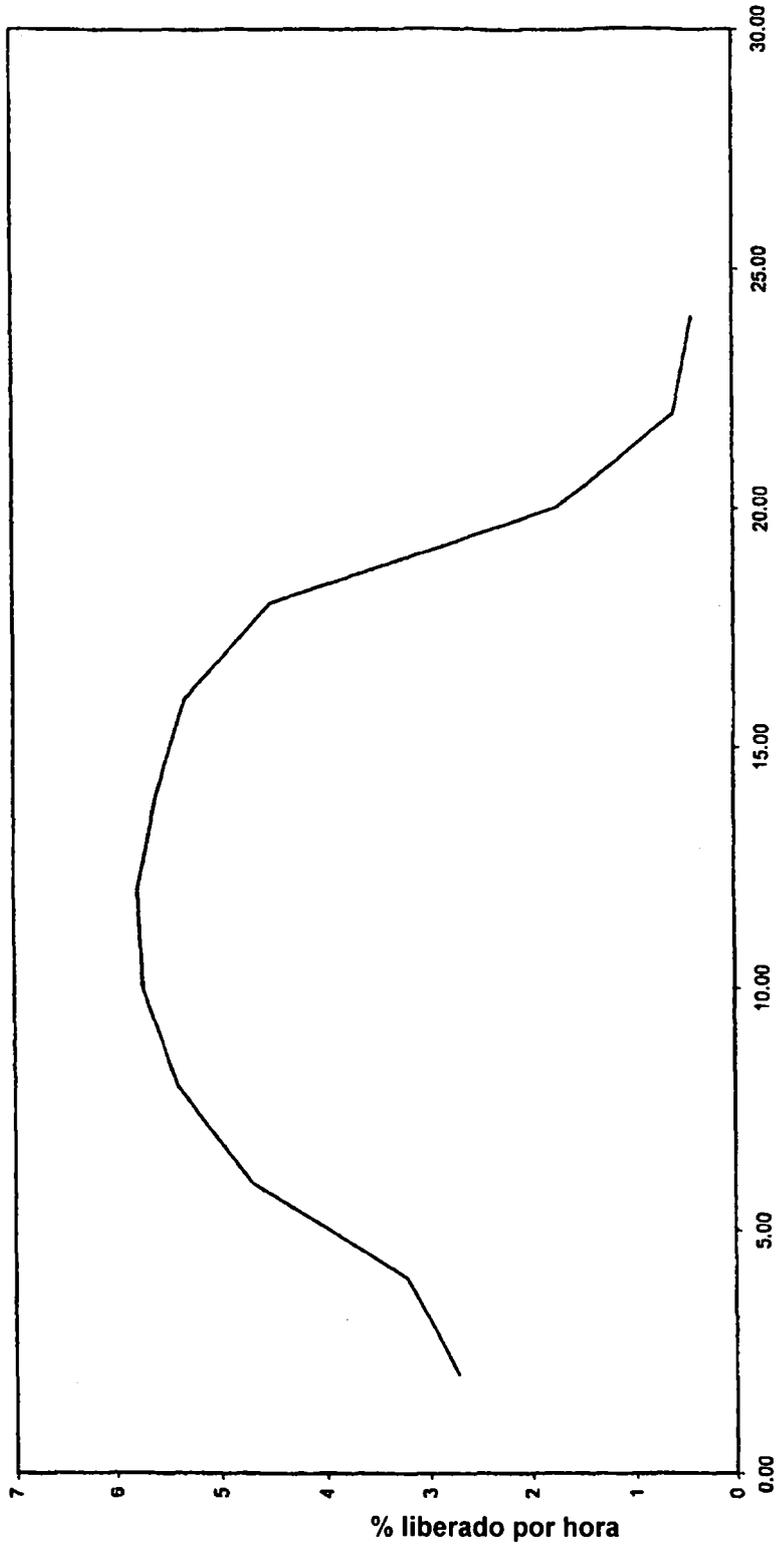


Figura 11