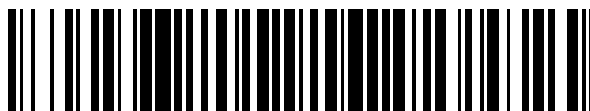


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 145**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2002** **E 02731644 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 1416921**

54 Título: **Formulaciones de oxycodona para ser administradas una vez al día**

30 Prioridad:

02.05.2001 US 288211 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2014

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, Avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo , LU

72 Inventor/es:

OSHLACK, BENJAMIN;
WRIGHT, CURTIS y
PRATER, DEREK

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 523 145 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de oxicodona para ser administradas una vez al día

5 **Campo de la invención**

[0001] La invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida que contienen oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que resulta adecuada para su administración a un paciente.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] En las patentes U.S. n.º 5.478.577; 5.672.360; 5.958.459; 6.103.261; 6.143.332; 5.965.161; 5.958.452 y 5.968.551 se dan a conocer formulaciones opioides de liberación sostenida de una vez al día.

15 [0003] Los documentos WO 95/14460, EP 0 097 523, EP 0 253 104, y WO 93/10765 describen formas de dosificación de liberación sostenida de oxicodona.

[0004] El documento WO 97/33566 describe una composición que comprende un antagonista opioide y un opioide.

20 [0005] El documento US 5.948.787 describe composiciones que contienen analgésicos opiáceos, administrándose dichos analgésicos a una velocidad controlada durante un tiempo prolongado.

[0006] El documento WO 96/01629 describe formas de dosificación de hidromorfona.

25 **Resumen y objetivos de la invención**

[0007] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de oxicodona adecuada para su administración de una vez al día con el fin de lograr una gestión eficaz del dolor.

30 [0008] Es un objetivo de realizaciones preferidas de la presente invención proporcionar una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable para administrar oralmente oxicodona con el fin de proporcionar terapia analgésica más allá de su semivida relativamente breve durante un periodo de tiempo prolongado, y que presente una duración de alivio del dolor de por lo menos 24 horas.

35 [0009] Los objetivos anteriores y otros se alcanzan por medio de la presente invención, la cual se refiere a una forma de dosificación oral de liberación sostenida que contiene un agente activo seleccionado del grupo compuesto por oxicodona y una sal de oxicodona, comprendiendo la forma de dosificación:

(a) un núcleo bicapa que comprende:

40

(i) una capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de dicha oxicodona o sal de oxicodona; y

45

(ii) una capa de desplazamiento o una capa de empuje que comprende un osmopolímero y un osmoagente seleccionados del grupo compuesto por cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa;

y

50

(b) una pared semipermeable que rodea al núcleo bicapa y que tiene un conducto dispuesto en la misma para la liberación de dicha oxicodona o sal de oxicodona;

proporcionando dicha forma de dosificación un efecto analgésico durante por lo menos aproximadamente 24 horas después de su administración oral en estado estable a pacientes humanos; y proporcionando dicha forma de dosificación una relación media de oxicodona C_{24}/C_{max} de entre 0,6 y 1,0 después de su administración oral en estado estable a dichos pacientes.

55

[0010] Dicha oxicodona o sal de oxicodona puede estar en una cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 640 mg.

60

[0011] Dicha sal de oxicodona puede ser clorhidrato de oxicodona.

[0012] En una realización, la forma de dosificación según la presente invención está destinada a usarse en el tratamiento del dolor, en donde dicha forma de dosificación se administra preferentemente una vez al día.

- 5 **[0013]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación después de su administración a pacientes proporciona un $T_{\max}$ medio de oxicodona in vivo que se produce entre aproximadamente 2 y aproximadamente 17 horas (por ejemplo, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas) después de la administración en estado estable de la forma de dosificación.
- 10 **[0014]** En ciertas realizaciones de la invención, el $T_{\max}$ medio de oxicodona in vivo se produce a entre aproximadamente 6,5 horas y aproximadamente 17 horas, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 16 horas, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 16 horas, o entre aproximadamente 12 y aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estable de la forma de dosificación.
- 15 **[0015]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona una relación media de oxicodona $C_{24}/C_{\max}$ de entre 0,7 y 1,0 después de su administración en estado estable a pacientes. En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación in vitro, de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide por el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C, de entre el 0% y aproximadamente el 40% a 1 hora, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 70% a las 4 horas, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% a las 8 horas, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 95% a las 12 horas, entre aproximadamente el 35% y aproximadamente el 95% a las 18 horas, y mayor que aproximadamente el 50% a las 24 horas.
- 20 **[0016]** Preferentemente, las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención se pueden presentar en comprimido, cápsula, o en cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada.
- 25 **[0017]** La forma de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención es una forma de dosificación osmótica que comprende un núcleo bicapa que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un polímero expandible; una membrana semipermeable que rodea al núcleo; y un conducto dispuesto en la membrana semipermeable para la liberación sostenida de la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de tal manera que, que los niveles sanguíneos de ingrediente activo se mantienen dentro del intervalo terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado cuando se administra a pacientes.
- 30 **[0018]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación de la presente invención se usa en el tratamiento de dolor asociado a afecciones en pacientes que requieren dicho tratamiento, el cual incluye administrar a un paciente una cantidad eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de dosificación de liberación sostenida según se describe en la presente invención.
- 35 **[0019]** En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de una forma de dosificación oral de liberación sostenida según la presente invención, que comprende un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y un pared semipermeable que rodea al núcleo bicapa y que tiene un conducto dispuesto en la misma para la liberación de dicha oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en la producción de una preparación analgésica para su administración oral a pacientes humanos con el fin de proporcionar un efecto analgésico durante por lo menos aproximadamente 24 horas después de su administración oral en estado estable a pacientes humanos; y con el fin de proporcionar una relación media de oxicodona $C_{24}/C_{\max}$ de entre 0,6 y 1,0 después de su administración en estado estable a dichos pacientes.
- 40 **[0020]** El término " $C_{\max}$ " tal como se usa en la presente es la concentración plasmática más alta del fármaco obtenida dentro del intervalo de dosificación.
- 45 **[0021]** El término " C_{24} " tal como se usa en la presente es la concentración plasmática del fármaco a las 24 horas después de la administración.
- 50 **[0022]** El término " $T_{\max}$ " tal como se usa en la presente es el periodo de tiempo que transcurre después de la administración de la forma de dosificación hasta que la concentración plasmática del fármaco alcanza la concentración plasmática más alta dentro del intervalo de dosificación.
- 55 **[0023]** El término " W_{50} ", a efectos de la presente invención, es el espacio de tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas son iguales o superiores al 50% de la concentración de pico. El parámetro se determina por interpolación lineal de los datos observados y representa la diferencia de tiempo entre el primer (o único) cruce en sentido ascendente y el último (o único) cruce en sentido descendente en el perfil plasmático.
- 60 **[0024]** La expresión " $C_{24}/C_{\max}$ " se define, a efectos de la presente invención, como la relación de la concentración plasmática del fármaco a las 24 horas después de su administración con respecto a la concentración plasmática más alta del fármaco obtenida dentro del intervalo de dosificación.

[0025] La expresión “Método del Cestillo USP” es el Método del Cestillo descrito en la Farmacopea XXII (1990) de Estados Unidos.

5 **[0026]** La expresión “estado estable” significa que la cantidad del fármaco que llega al sistema es aproximadamente la misma que la cantidad del fármaco que sale del sistema. Así, en “estado estable”, el cuerpo del paciente elimina fármaco aproximadamente a la misma velocidad con la que el fármaco llega a estar disponible en el sistema del paciente a través de su absorción en la corriente sanguínea.

10 **[0027]** La expresión “pared semipermeable”, a efectos de la presente invención, significa que la pared es permeable al paso de un fluido exterior, tal como fluido acuoso o biológico, en el entorno de uso, incluyendo el tracto gastrointestinal, pero impermeable al fármaco.

15 **[0028]** La expresión “polímero expandible”, a efectos de la presente invención, significa un polímero que, al exponerse a un fluido acuoso o biológico, absorbe el fluido dando como resultado una masa mayor.

[0029] El término “medio”, a efectos de la presente invención, cuando se usa para definir un valor farmacocinético (por ejemplo, T_{max}), representa el valor de media aritmética medido en una población de pacientes.

20 **[0030]** La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato.

Descripción de la invención

30 **[0031]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación in vitro, de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide por el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C, de entre el 0% y aproximadamente el 40% a 1 hora, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 70% a 4 horas, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% a las 8 horas, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 95% a las 12 horas, entre aproximadamente el 35% y aproximadamente el 95% a 18 horas, y mayor que aproximadamente el 50% a las 24 horas.

40 **[0032]** En ciertas realizaciones de la presente invención, el periodo de tiempo durante el cual los niveles sanguíneos de oxicodona (después de su administración en estado estable) son superiores o iguales al 75% del nivel sanguíneo máximo ($T_{\geq 0,75C_{max}}$) puede ser 4 horas o mayor, preferentemente 6 horas o mayor.

45 **[0033]** En ciertas realizaciones, el tiempo en el cual los niveles sanguíneos de oxicodona alcanzan su concentración máxima (T_{max}) está aproximadamente entre 2 y aproximadamente 17 horas, de forma preferente entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 17 horas, de forma más preferente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 16 horas, e incluso de forma más preferente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 16 ó entre aproximadamente 12 y aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estable de la forma de dosificación.

50 **[0034]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación proporciona una relación C_{24}/C_{max} después de su administración en estado estable, de entre 0,6 y 1,0, una relación de entre 0,7 y 0,99 ó una relación de entre 0,8 y 0,95. En otras realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación proporciona una relación C_{24}/C_{max} , después de su administración en estado estable, de entre 0,7 y 1,0, una relación de entre 0,72 y 0,99 ó una relación de entre 0,74 y 0,95.

55 **[0035]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación proporciona una relación C_{24}/C_{max} , después de su administración en estado estable, de entre 0,6 y 1,0, una relación de entre 0,7 y 0,99 ó una relación de entre 0,8 y 0,99, y un (T_{max}) de entre aproximadamente 6,5 horas y aproximadamente 17 horas, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 16 horas, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 16 horas o entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 16 horas. En otras realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación proporciona una relación C_{24}/C_{max} , después de su administración en estado estable, de entre 0,7 y 1,0, una relación de entre 0,72 y 0,99 ó una relación de entre 0,74 y 0,95 y una (T_{max}) de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 17 horas.

[0036] En ciertas realizaciones de la presente invención, la administración conjunta de alimento no hará que aumente o disminuya significativamente el nivel de absorción de oxycodona.

[0037] La forma de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluye entre aproximadamente 1 y aproximadamente 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de oxycodona). Preferentemente, la forma de dosificación oral de liberación sostenida de la presente invención incluye entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera más preferente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 320 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e incluso de manera más preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 160 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0038] En otras realizaciones preferidas, la forma de dosificación de liberación sostenida de la presente invención comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 160 mg de clorhidrato de oxycodona o una cantidad equivalente de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que no sea la sal clorhidrato.

[0039] La forma de dosificación de liberación sostenida de la presente invención se puede usar en un método para administrar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con una frecuencia de una vez al día, a un paciente que necesite alivio de dolor, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos que se dan a conocer en la presente. Preferentemente, el método incluye administrar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0040] La forma de dosificación de liberación sostenida según la presente invención resulta particularmente aplicable en el tratamiento de dolor agudo y crónico, particularmente dolor asociado a una enfermedad terminal tal como cáncer; dolor crónico de espalda; y dolor post-operatorio.

Formas de dosificación

[0041] La forma de dosificación oral de la presente invención puede incluir de manera opcional otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, colorantes, lubricantes).

[0042] La forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación osmótica que tiene una composición de empuje o desplazamiento como una de las capas de un núcleo bicapa para empujar oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma desde la forma de dosificación, y una composición de pared semipermeable que rodea al núcleo, en donde la pared tiene por lo menos unos medios de salida o conducto para entregar la oxycodona desde la forma de dosificación.

[0043] Preferentemente, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan un efecto analgésico durante por lo menos aproximadamente 24 horas después de su administración.

Dosificación osmótica de liberación sostenida

[0044] Las formas de dosificación de liberación sostenida según la presente invención son formulaciones de dosificación osmóticas. Las formas de dosificación osmótica incluyen un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco y una capa de entrega o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable que tiene por lo menos un conducto dispuesto en la misma.

[0045] Tal como se usa a efectos de esta invención, la expresión "conducto" incluye una apertura, un orificio, una perforación, un poro, un elemento poroso a través del cual se puede bombear, se puede difundir o puede migrar oxycodona o sal de oxycodona a través de una fibra, un tubo capilar, una capa superpuesta porosa, un inserto poroso, un miembro microporoso o una composición porosa. El conducto también puede incluir un compuesto que se erosione o lixivie desde la pared al entorno fluido de uso para producir al menos un conducto. Los compuestos representativos para formar un conducto incluyen ácido poliglicólico o ácido poliláctico erosionable en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) eliminable con agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos formadores de poros y eliminables con fluidos. Se puede formar un conducto lixiviando un compuesto desde la pared, tal como sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa, para formar un conducto con dimensiones de poro y de liberación sostenida. El conducto puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada y elíptica, para ayudar a la liberación dosificada sostenida de oxycodona o sal de oxycodona desde la forma de dosificación. La forma de dosificación se puede fabricar con uno o más conductos con separación mutua, en una o más superficies de la forma de dosificación. En las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864 se dan a conocer un conducto y un equipo para formar un conducto. En las patentes U.S. n.º 4.200.098 y 4.285.987 se dan a conocer conductos que comprenden dimensiones de liberación sostenida, dimensionados, conformados y adaptados como un poro de liberación formado por lixiviación acuosa con el fin de proporcionar un poro de liberación con una velocidad de liberación sostenida.

[0046] El núcleo bicapa comprende una capa de fármaco con oxiconona o una sal de la misma y una capa de desplazamiento o empuje. En ciertas realizaciones, la capa de fármaco también puede comprender por lo menos un hidrogel polimérico. El hidrogel polimérico puede tener un peso molecular medio de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 6.000.000. Los ejemplos de hidrogeles poliméricos incluyen un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n está entre 3 y 7.500, y el polímero de maltodextrina comprende un peso molecular promedio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alquileo) representado por ejemplo por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente representado por un poli(óxido de etileno) de por lo menos uno de los pesos moleculares promedio en peso de 100.000, 200.000, 300.000 ó 400.000; una carboxialquilcelulosa alcalina, en la que el álcali es sodio o potasio, el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo de un peso molecular promedio en peso de entre 10.000 y 175.000; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico de peso molecular promedio en número de 10.000 a 500.000.

[0047] La capa de desplazamiento o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por un óxido de polialquileo y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquileo posee un peso molecular medio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido de polialquileo puede ser un miembro seleccionado del grupo compuesto por óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno que tiene un peso molecular medio de 1.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 5.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado que posee un peso molecular medio de 1.000.000, y óxido de polipropileno de peso molecular medio 1.200.000. Una carboxialquilcelulosa osmopolimérica típica comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros que se usan para la capa de desplazamiento presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros embeben fluido hacia la forma de dosificación, hinchándose y expandiéndose de este modo como un hidrogel osmótico (también conocido como osmogel), con lo cual empujan desde la forma de dosificación osmótica la oxiconona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0048] La capa de empuje también incluye uno o más compuestos osmóticamente eficaces, también conocidos como osmoagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Los mismos embeben un fluido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, hacia la forma de dosificación y contribuyen a la cinética de liberación de la capa de desplazamiento. Son osmoagentes de acuerdo con la presente invención cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa.

[0049] La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa que posea un peso molecular promedio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa se representa por un miembro seleccionado del grupo compuesto por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.

[0050] La capa de empuje puede comprender opcionalmente un colorante o tinte atóxico. Los ejemplos de colorantes o tintes incluyen Colorantes de la *Food and Drug Administration* (FD&C), tales como el colorante azul FD&C n.º 1, el colorante rojo FD&C n.º 4, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo.

[0051] La capa de empuje puede también comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, una mezcla de 2 y 3 tert-butil-4-hidroxianisol, butilhidroxitolueno, isoascorbato sódico, ácido dihidroguarético, sorbato potásico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfatocoferol y galato de propilo.

[0052] En ciertas realizaciones, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa. Los polímeros representativos para la pared comprenden un miembro seleccionado del grupo compuesto por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquénilatos de mono-, di- y tricelulosa, y alquínilatos de mono-, di- y tricelulosa. La poli(celulosa) que se usa para la presente invención comprende un peso molecular promedio en número de 20.000 a 7.500.000.

[0053] Polímeros semipermeables adicionales para la finalidad de la presente invención comprenden acetato de dimetilcelulosa acetaldehído, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, acetato dietilaminoacetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable; poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un policación según se da a conocer en las patentes U.S. n.º 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876, polímeros semipermeables como los dados a conocer por Loeb y Sourirajan en la

patente U.S. n.º 3.133.132, poliestirenos reticulados semipermeables, poli(estirenosulfonato de sodio) reticulado semipermeable, poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) reticulado semipermeable, y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad a los fluidos de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ (cm²/h·atm) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Se conocen en la técnica otros polímeros útiles en la presente invención por las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020, y por el *Handbook of Common Polymers*, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

[0054] En ciertas realizaciones, preferentemente la pared semipermeable es atóxica, inerte y mantiene su integridad física y química durante el vida de dispensación del fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende un aglutinante. Un ejemplo de aglutinante incluye un polímero vinílico terapéuticamente aceptable que tenga un peso molecular promedio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por un miembro seleccionado del grupo compuesto por poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona), también conocida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y copolímeros de poli-n-vinilpirrolidona con un miembro seleccionado del grupo compuesto por acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo. Otros aglutinantes incluyen por ejemplo goma arábiga, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio de 9.200 a 250.000.

[0055] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende un lubricante, el cual se puede usar durante la fabricación de la forma de dosificación para evitar la adherencia a la pared de la matriz o a las caras del punzón. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearil fumarato sódico y palmitato de magnesio.

[0056] En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención incluye una composición terapéutica que comprende de 1 a 640 mg de la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de 25 a 500 mg de poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000, y de 0 a aproximadamente 7,5 mg de un lubricante.

[0057] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación según la presente invención se usa para administrar entre 1 y 640 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente, comprendiendo dicha forma de dosificación una pared semipermeable que es permeable a fluido acuoso-biológico e impenetrable para el paso de oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, rodeando dicha pared semipermeable un espacio interno que comprende una composición de fármaco de oxicodona y una composición de empuje, comprendiendo dicha composición de fármaco de oxicodona entre 1 y 640 mg de oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, entre 25 y 500 mg de un poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular medio de entre 150.000 y 500.000, entre 1 y 50 mg de una poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000, y entre 0 y 7,5 mg de un lubricante, comprendiendo dicha composición de empuje entre 15 y 250 mg de un poli(óxido de alquileo) de peso molecular medio de entre 3.000.000 y 7.500.000, hasta 75 mg de un osmoagente, entre 1 y 50 mg de una hidroxialquilcelulosa, entre 0 y 10 mg de óxido férrico, entre 0 y 10 mg de un lubricante, y entre 0 y 10 mg de antioxidante; y un conducto en la pared semipermeable para entregar la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma desde la forma de dosificación, embebiendo fluido a través de la pared semipermeable hacia la forma de dosificación lo cual consigue que la composición de oxicodona o de sal de oxicodona resulte dispensable y que la composición de empuje se expanda y empuje la composición de oxicodona o sal de oxicodona a través del conducto, con lo cual, a través de las operaciones combinadas de la forma de dosificación, la oxicodona o sal de oxicodona se entrega a una dosis terapéuticamente eficaz con una velocidad controlada durante un periodo de tiempo sostenido.

[0058] Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una de las realizaciones, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH, por ejemplo, cuando se exponen a jugos gastrointestinales (GI). Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de los cambios del pH en el entorno del fluido, por ejemplo, el tracto GI. Otras realizaciones preferidas incluyen un recubrimiento dependiente del pH que libera la oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en áreas deseadas del tracto GI, por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción que es capaz de proporcionar por lo menos aproximadamente veinticuatro horas o más de analgesia a un paciente. También es posible formular composiciones que liberen una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y que liberen el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

[0059] Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual sobre un recubrimiento entérico se aplica, como recubrimiento, fármaco no protegido y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo por el tracto gastrointestinal. Entre los recubrimientos que son dependientes del pH y pueden usarse según la presente invención se incluyen un material de liberación sostenida tal como, por ejemplo, goma

laca, acetofalato de celulosa (CAP), acetofalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y zeína.

[0060] En ciertas realizaciones de la presente invención, en la formulación se incluye una cantidad eficaz de oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación inmediata. La forma de liberación inmediata de la oxycodona o sal de oxycodona se incluye en una cantidad que es eficaz para reducir el tiempo hasta la concentración máxima de la oxycodona en la sangre (por ejemplo, plasma), de tal manera que se reduce el T_{max} . Al incluir dicha cantidad eficaz de oxycodona o sal de oxycodona de liberación inmediata en la dosis unitaria, se puede reducir la experiencia de niveles de dolor relativamente superiores en pacientes. En dichas realizaciones, el comprimido de la presente invención se puede recubrir con una cantidad eficaz de la oxycodona o sal de oxycodona en forma de liberación inmediata.

[0061] Las formas sólidas de dosificación oral y de liberación sostenida de la presente invención puede economizar el uso de opioides. Es posible que las formas sólidas de dosificación oral y liberación sostenida de la presente invención se puedan dosificar con una dosificación diaria sustancialmente menor en comparación con productos convencionales de liberación inmediata, sin ninguna diferencia significativa en la eficacia analgésica. Con dosificaciones diarias comparables, con el uso de formas sólidas de dosificación oral y liberación sostenida de la presente invención se puede tener como resultado una mayor eficacia en comparación con productos convencionales de liberación inmediata.

[0062] La invención se describirá a continuación de forma más detallada en referencia a los ejemplos adjuntos. No obstante, debería entenderse que la siguiente descripción es únicamente ilustrativa y no debería considerarse en modo alguno como una restricción sobre la generalidad de la invención especificada anteriormente.

Ejemplo comparativo 1

[0063] Se producen, con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla 1, comprimidos de matriz de liberación sostenida de oxycodona:

Tabla 1

<i>Ingredientes</i>	<i>Cant/unidad (mg)</i>	<i>Cant/lote (gramos)</i>
HCl de Oxycodona	30,0	150,0
Lactosa Secada por Atomización	50,0	250,0
Povidona	8,0	40,0
Eudragit RS30D (Sólido)	50,0	250,0
Triacetina	6,0	30,0
Alcohol Estearílico	70,0	350,0
Talco	4,0	20,0
Estearato de Magnesio	2,0	10,0
Opadry Rojo YS1-15597-A	10,0	50,0
Agua purificada	*	*
Total	230,0	1.150,0
* Usada para el procesado y permanece en el producto únicamente como humedad residual.		

[0064] De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Granulación: pulverizar la dispersión de Eudragit/Triacetina sobre el HCl de oxycodona, la Lactosa Secada por Atomización y la Povidona usando un granulador de lecho fluido.
2. Molienda: descargar la granulación y hacerla pasar a través de un molino con aberturas de aproximadamente 1 mm (tamiz de malla 18).
3. Encerado: fundir el alcohol estearílico a aproximadamente 50 grados C y adicionarlo a la granulación molida usando un mezclador de alta cizalla. Dejar enfriar a temperatura ambiente sobre bandejas o un lecho fluido.
4. Molienda: hacer pasar la granulación enfriada a través de un molino con un tamiz de malla aproximadamente 18.
5. Lubricación: lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Compresión: comprimir la granulación para obtener comprimidos usando una Prensa de comprimidos Kilian®.
7. Recubrimiento Pelicular: aplicar un recubrimiento pelicular acuoso a los comprimidos usando un bombo giratorio.

Ejemplo 2

[0065] Con la fórmula expuesta en la siguiente Tabla 2 se producen comprimidos osmóticos de liberación sostenida de oxycodona:

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad/Unidad (mg)
Capa de fármaco:	
HCl de oxicodona	35,20
Óxido de polietileno	130,24
Povidona	8,8
Estearato de magnesio	1,76
Capa de desplazamiento:	
Óxido de Polietileno	85,96
Cloruro de sodio	40,50
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,75
Óxido Férrico	1,35
Estearato de Magnesio	0,34
BHT	0,10
Pared Semipermeable:	
Acetato de celulosa	38,6

[0066] La forma de dosificación que tiene la formulación anteriormente indicada se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

[0067] En primer lugar, se adicionan en un mezclador y se mezclan durante 10 minutos 175 g de clorhidrato de oxicodona, 647,5 g de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular medio de 200.000 y 43,75 g de poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000. A continuación se adicionan a los materiales mezclados 331 g de alcohol anhidro desnaturalizado con mezclado continuo durante 10 minutos. A continuación, la granulación en húmedo se hace pasar a través de un tamiz de malla 20, se deja secar a temperatura ambiente durante 20 horas, y se pasa a continuación a través de un tamiz de malla 16. Seguidamente, la granulación se transfiere al mezclador, se mezcla y se lubrica con 8,75 g de estearato de magnesio.

[0068] A continuación se prepara de la manera siguiente la composición de desplazamiento o empuje para empujar la composición de HCl de oxicodona desde la forma de dosificación: en primer lugar se disuelven en 45.339 g de agua 3.910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular medio de 11.200. A continuación se disuelven en 650 g de alcohol anhidro desnaturalizado 101 g de butilhidroxitolueno. Seguidamente se adicionan con mezclado continuo a la solución alcohólica de butilhidroxitolueno 2,5 kg de la solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa. A continuación se concluye la preparación de la solución aglutinante adicionando con mezclado continuo la solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa restante a la solución alcohólica de butilhidroxitolueno.

[0069] Seguidamente se da el tamaño debido a 36.000 g de cloruro sódico usando un molino Quadro Comil® equipado con un tamiz de malla 21. A continuación se pasan a través de un tamiz de malla 40 1.200 g de óxido férrico. A continuación se adicionan a una cubeta de Granulación en Lecho Fluido Glatt® los materiales tamizados, 76.400 g de poli(óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que posee un peso molecular medio de 7.500.000, y 2500 g de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 11.200. Se fija la cubeta al granulador y se inicia el proceso de granulación para efectuar la granulación. Seguidamente, los polvos secos se suspenden en aire y se mezclan durante 10 minutos. A continuación, desde 3 toberas se aplica por pulverización la solución aglutinante sobre el polvo. La granulación se monitoriza durante el proceso de la manera siguiente: velocidad de pulverización de la solución total de 800 g/min; temperatura de entrada 43°C y flujo de aire 4.300 m³/h. Al final de la pulverización de la solución, 45.033 g, las partículas granuladas recubiertas resultantes se someten a un proceso de secado durante 35 minutos.

[0070] Se da el tamaño debido a los gránulos recubiertos usando un molino Quadro Comil® con un tamiz de malla 8. La granulación se transfiere a un Tambor Tote®, se mezcla y se lubrica con 281,7 g de estearato de magnesio.

[0071] Seguidamente, la composición farmacológica que comprende el clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje se comprimen para obtener comprimidos bicapa en una prensa para comprimidos Kilian®. En primer lugar, se adicionan 176 mg de la composición de clorhidrato de oxicodona a la cavidad de la matriz y los mismos se precomprime, a continuación se adicionan 135 mg de la composición de empuje y se presanan las capas bajo una carga de 3 toneladas métricas para obtener una disposición de capas en contacto de 11/32 de pulgada (0,873 cm) de diámetro.

[0072] Las disposiciones bicapa se recubren con una pared semipermeable. La composición que forma la pared comprende un 100% de acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 39,8%. La composición formadora de la pared se disuelve en codisolvente de acetona:agua (95:5 peso:peso) para constituir una solución sólida al 4%. La composición formadora de la pared se pulveriza sobre y en torno a las bicapas en un recubridor Vector® tipo Hi-Coater de 24 pulgadas (60 cm). Seguidamente se taladra un conducto de salida de 20 milésimas de pulgada (0,508 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa del fármaco hidrocodona con el exterior de la forma de dosificación. El disolvente residual se elimina por secado durante 72 horas a 45°C y con una humedad del 45%.

Seguidamente, los sistemas de dosificación osmótica se secan durante 4 horas a 45°C para eliminar el exceso de humedad. Las formas de dosificación producidas mediante esta fabricación comprenden 35,20 mg de HCl de oxycodona, 130,24 mg de poli(óxido de etileno) de peso molecular medio 200.000, 8,80 mg de poli(vinilpirrolidona) de peso molecular medio 40.000, y 1,76 mg de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 85,96 mg de poli(óxido de etileno) de peso molecular medio 7.500.000, 40,50 mg de cloruro de sodio, 6,75 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,35 mg de óxido férrico rojo, 0,34 mg de estearato de magnesio, y 0,10 mg de butilhidroxitolueno. La pared semipermeable comprende 38,6 mg de acetato de celulosa que comprende un 39,8% de contenido de acetilo. La forma de dosificación comprende un conducto, 20 milésimas de pulgada (0,508 mm).

Ejemplo 3

[0073] Se producen comprimidos osmóticos de liberación sostenida, de oxycodona, con la fórmula que se expone en la siguiente Tabla 3:

Tabla 3

Ingrediente	Porcentaje
Capa de Fármaco:	Porcentaje de Capa de Fármaco
HCl de oxycodona	28,8
Óxido de polietileno	64,2
Povidona	6
Estearato de Magnesio	1
Capa de Desplazamiento:	Porcentaje de Capa de Desplazamiento
Óxido de polietileno	63,675
Cloruro sódico	30
Hidroxipropilmetilcelulosa	5
Óxido Férrico	1
Estearato de Magnesio	0,25
BHT	0,075
Pared Semipermeable:	Porcentaje de Pared Semipermeable
Acetato de celulosa	95
Polietilenglicol	5

[0074] La forma de dosificación que tiene la formulación anterior se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

[0075] En primer lugar, 1.728 g de HCl de oxycodona, 3.852 g de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular medio de 200.000, y 360 g de poli(vinil pirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000 se adicionan a un recipiente mezclador planetario. Seguidamente, los materiales secos se mezclan durante diez minutos. A continuación, 1.616 g de alcohol etílico anhidro desnaturalizado se adiciona lentamente a los materiales mezclados con un mezclado continuo durante 15 minutos. Seguidamente, la granulación húmeda recién preparada se hace pasar a través de un tamiz de malla 20, se deja secar a temperatura ambiente durante 20,5 horas, y se hace pasar a través de un tamiz de malla 16. Seguidamente, la granulación se transfiere a un mezclador planetario, se mezcla y se lubrica con 59,8 g de estearato de magnesio.

[0076] Seguidamente, se prepara una composición de empuje de la manera siguiente: en primer lugar, se prepara una solución aglutinante disolviendo 3.910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular medio de 11.200 en 45.339 g de agua. Seguidamente, 101 g de butilhidroxitolueno se disuelven en 650 g de alcohol anhidro desnaturalizado. Aproximadamente 2,5 kg de la solución de hidroxipropilmetilcelulosa/agua se adicionan a la solución de butilhidroxitolueno/alcohol con mezclado continuo. Seguidamente, la preparación de solución aglutinante se completa adicionando la solución restante de hidroxipropil-metilcelulosa/agua a la solución de butilhidroxitolueno/alcohol, nuevamente con mezclado continuo.

[0077] Seguidamente, se da el tamaño debido a 36.000 g de cloruro de sodio usando un molino Quadro Comil®, que se usa para reducir el tamaño de la partícula del cloruro de sodio. Un molino de flujo de aire es otro de los molinos usados para dar el tamaño debido a materiales con un tamiz de malla 21. Seguidamente, 1.200 g de óxido férrico se hacen pasar a través de un tamiz de malla 40. A continuación, todos los materiales tamizados, 76.400 g de poli(óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que comprende un peso molecular medio de 7.000.000, 2.520 g de hidroxipropilmetilcelulosa que comprende un peso molecular medio de 11.200 se adicionan a una Cubeta de Granulación en Lecho Fluido Glatt. La cubeta se fija al granulador y se pone en marcha el proceso de granulación para llevar a cabo la granulación. Seguidamente, los polvos secos se suspenden en aire y se mezclan durante 10 minutos. A continuación, la solución aglutinante se pulveriza desde 3 toberas sobre el polvo.

[0078] Mientras se pulveriza la solución aglutinante, las bolsas de filtro se agitan durante 10 segundos cada 1,5 minutos para disgregar cualquier posible depósito de polvo. Al final de la pulverización de la solución, 45.033 g de las partículas

granuladas recubiertas resultantes se someten a un proceso de secado durante 35 minutos. La máquina se apaga, y los gránulos recubiertos se sacan del granulador. Se da el tamaño debido a los gránulos recubiertos usando un Quadro Cornil con un tamiz de malla 8. La granulación se transfiere a un Tambor Tote, se mezcla y se lubrica con 281,7 g de estearato de magnesio.

[0079] Seguidamente, la composición de fármaco de HCl de oxicodona y la composición de empuje se comprimen obteniendo comprimidos bicapa en la Presa para Comprimidos Kilian®. En primer lugar, se adicionan 434 mg de la composición de HCl de oxicodona a la cavidad de la matriz y los mismos se pre-comprimen, a continuación, se adicionan 260 mg de la composición de empuje y las capas se someten a presión bajo una carga de aproximadamente 3 toneladas métricas para obtener una disposición de capas en contacto, ovalado de 0,700" (1,78 cm) x 0,375" (0,95 cm).

[0080] La disposición bicapa se recubre con una pared semi-permeable. La composición formadora de la pared comprende un 95% de acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 39,8%, y un 5% de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 3.350. La composición formadora de la pared se disuelve en un codisolvente de acetona:agua (95:5 peso:peso) para constituir una solución sólida al 4%. La composición formadora de la pared se pulveriza sobre y en torno a las bicapas en un Recubridor Vector Hi® de 24".

[0081] Seguidamente, se taladran dos conductos de salida de 30 milésimas de pulgada (0,762 mm) a través de la pared semipermeable para conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de dosificación. El disolvente residual se extrae mediante secado durante 48 horas a 50°C y 50% de humedad. Seguidamente, las formas de dosificación osmótica se secan durante 4 horas a 50°C para eliminar el exceso de humedad. La forma de dosificación producida mediante esta fabricación comprende un 28,8% de HCl de oxicodona, un 64,2% de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular medio de 200.000, un 6% de poli(vinil pirrolidona) que posee un peso molecular medio de 40.000, y un 1% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende un 63,675% de poli(óxido de etileno) que comprende un peso molecular medio 7.000.000, un 30% de cloruro de sodio, un 5% de hidroxipropilmetilcelulosa que comprende un peso molecular medio de 11.200, un 1% de óxido férrico, un 0,075% de butilhidroxitolueno, y un 0,25% de estearato de magnesio. La pared semipermeable comprende un 95% en peso de acetato de celulosa que comprende un 39,8% de contenido de acetilo, y un 5,0% en peso de polietilenglicol que comprende un peso molecular medio de 3.350. La forma de dosificación comprende dos conductos, 30 milésimas de pulgada (0,762 mm), y tiene una velocidad media de liberación de clorhidrato de oxicodona de aproximadamente 5 mg/h.

[0082] La forma de dosificación en otras realizaciones puede comprender entre un 65% en peso y un 100% en peso de un polímero de celulosa, comprendiendo dicho polímero un miembro seleccionado del grupo compuesto por un éster celulosa, diéster de celulosa, triéster de celulosa, éter de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacetato de celulosa, acetobutirato de celulosa. La pared también puede comprender entre un 0% en peso y un 40% en peso de un miembro de éter de celulosa seleccionado del grupo compuesto por hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y entre un 0% en peso y un 20% en peso de polietilenglicol. La cantidad total de todos los componentes que comprenden la pared es igual al 100% en peso. En las patentes U.S. n.º 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.036.228; y 4.111.201 se dan a conocer polímeros semipermeables útiles para fabricar la pared de la forma de dosificación.

[0083] La pared, en otros procesos preferidos, comprende el éter de celulosa selectivamente permeable, etilcelulosa. La etilcelulosa comprende un grupo etoxi con un grado de sustitución, de aproximadamente entre 1,4 y 3, equivalente a un contenido etoxi de entre el 40% y el 50%, y un intervalo de viscosidad de entre 7 y 100 centipoise, o superior. Más específicamente, la pared comprende entre un 45% en peso y un 80% en peso de etilcelulosa, entre un 5% en peso y un 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, y entre un 5% en peso y un 30% en peso de polietilenglicol, siendo igual al 100% en peso el porcentaje en peso total de todos los componentes que comprenden la pared. En otra realización, la pared comprende entre un 45% en peso y un 80% en peso de etilcelulosa, entre un 5% en peso y un 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, entre un 2% en peso y un 20% en peso de polivinilpirrolidona, siendo igual al 100% en peso la cantidad total de todos los componentes que comprenden la pared.

Ejemplo comparativo 4

[0084] Se prepararon cápsulas de liberación sostenida de 10 mg de oxicodona con la fórmula que se expone en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4

Ingrediente	Cant/unidad (mg)
HCl de oxicodona	10,0
Ácido Esteárico	8,25
Alcohol Esteárico	24,75
Eudragit RSPO	77
Total	120

[0085] La formulación anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente:

1. Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezclar el HCl de oxycodona, el ácido esteárico, el alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en un mezclador/máquina mezcladora (*blender/mixer*) adecuado.
3. Alimentar continuamente el material mezclado a una extrusora de doble husillo a temperaturas elevadas, y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Dejar que las hebras se enfrien sobre el transportador.
5. Cortar las hebras en pellets de 1 mm usando un peletizador.
6. Tamizar los pellets con respecto a finos y pellets de dimensiones excesivas en un intervalo aceptable de tamaños de aproximadamente entre 0,8 y 1,4 mm.
7. Llenar cápsulas con un peso de llenado de 120 mg/cápsula (efectuar el llenado en cápsulas de tamaño 2).

[0086] A continuación los pellets se sometieron a prueba en relación con su disolución usando el siguiente procedimiento: Disolución UV con fibra óptica usando el aparato USP 1 (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) con monitorización a 282 nm.

[0087] En la siguiente Tabla 4A se exponen los parámetros de disolución:

Tabla 4A

<i>Tiempo (hora)</i>	<i>% Disuelto en SGF</i>	<i>% Disuelto en SIF</i>
1	15	10
2	22	15
4	32	22
8	44	29
12	53	34
18	62	40
24	66	44

Ejemplo comparativo 5

[0088] Se prepararon cápsulas de liberación sostenida de 160 mg de oxycodona con la fórmula que se expone en la siguiente Tabla 5:

Tabla 5

<i>Componente</i>	<i>Cant/unidad (mg)</i>
HCl oxycodona	160
Ácido Esteárico	80
Alcohol Estearílico	20
Eudragit RSPO	140
Total	400

[0089] La formulación anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente:

1. Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezclar el HCl de oxycodona, ácido esteárico, alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en un mezclador/máquina mezcladora (*blender/mixer*) adecuado.
3. Alimentar continuamente el material mezclado a una extrusora de doble husillo a temperaturas elevadas, y recoger las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Dejar que las hebras se enfrien sobre el transportador.
5. Cortar las hebras en pellets de 1 mm usando un peletizador.
6. Tamizar los pellets con respecto a finos y pellets de dimensiones excesivas en un intervalo aceptable de tamaños de aproximadamente entre 0,8 y 1,4 mm.
7. Llenar cápsulas con un peso de llenado de 400 mg/cápsula (efectuar el llenado en cápsulas de tamaño 00).

Método de disolución:

[0090] A continuación, los pellets se sometieron a prueba en relación con la disolución usando el siguiente procedimiento:

[0091] Disolución UV con fibra óptica usando el aparato USP 1 (cestillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) con monitorización a 282 nm.

[0092] En la siguiente Tabla 5A se exponen los parámetros de disolución correspondientes a la formulación anterior:

Tabla 5A

<i>Tiempo (hora)</i>	<i>% disuelto en SGF</i>	<i>% disuelto en SIF</i>
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación oral de liberación sostenida que contiene un agente activo seleccionado del grupo compuesto por oxicodona y una sal de oxicodona, comprendiendo la forma de dosificación:
 - (a) un núcleo bicapa que comprende:
 - (i) una capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de dicha oxicodona o sal de oxicodona; y
 - (ii) una capa de desplazamiento o una capa de empuje que comprende un osmopolímero y un osmoagente seleccionados del grupo compuesto por cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa; y
 - (b) una pared semipermeable que rodea al núcleo bicapa y que tiene un conducto dispuesto en la misma para la liberación de dicha oxicodona o sal de oxicodona;

proporcionando dicha forma de dosificación un efecto analgésico durante por lo menos aproximadamente 24 horas después de su administración oral en estado estable a pacientes humanos; y proporcionando dicha forma de dosificación una relación media de oxicodona C_{24}/C_{max} de entre 0,6 y 1,0 después de su administración oral en estado estable a dichos pacientes.
2. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un T_{max} medio de oxicodona a entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 17 horas, o entre aproximadamente 8 y aproximadamente 16 horas, o entre aproximadamente 12 y aproximadamente 16 horas después de su administración en estado estable a dichos pacientes.
3. Forma de dosificación de la reivindicación 1, que proporciona un T_{max} medio de oxicodona en entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 17 horas después de su administración en estado estable a dichos pacientes.
4. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está recubierta con uno o más recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación.
5. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha sal de oxicodona es clorhidrato de oxicodona y/o en donde dicha oxicodona o sal de oxicodona está en una cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 640 mg.
6. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que proporciona una relación media C_{24}/C_{max} de entre 0,7 y 0,99 ó de entre 0,8 y 0,95 después de su administración en estado estable a dichos pacientes.
7. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que proporciona una velocidad de liberación in vitro, de dicha oxicodona o sal de oxicodona, cuando se mide por el Método del Cestillo USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso con un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C, de entre el 0% y aproximadamente el 40% a 1 hora, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 70% a las 4 horas, entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% a las 8 horas, entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 95% a las 12 horas, entre aproximadamente el 35% y aproximadamente el 95% a las 18 horas, y mayor que aproximadamente el 50% a las 24 horas.
8. Uso de cualquiera de las formas de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de una preparación farmacéutica con el fin de proporcionar un efecto analgésico durante por lo menos aproximadamente 24 horas y una relación media de oxicodona C_{24}/C_{max} de entre 0,6 y 1,0, a pacientes después de su administración en estado estable a dichos pacientes.
9. Forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de dolor.
10. Forma de dosificación para uso de la reivindicación 9, que se administra una vez al día.