

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 703**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2002 E 10178548 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2281555**

54 Título: **Formulaciones de oxycodona de 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:

26.05.2016

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)

1, rue Jean Piret

2350 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

OSHLACK, BENJAMIN;

WRIGHT, CURTIS y

PRATER, DEREK ALLAN

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 571 703 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 de una vez al día

Campo de la invención

5 La invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida que contienen oxicodona o una sal farmacéutica de la misma que sea adecuada para la administración a un paciente.

Antecedentes de la invención

Formulaciones opioides de liberación sostenida de una vez al día se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 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.

10 Los documentos WO 95/14460 y WO 93/10765 describen formas de administración de liberación sostenida de oxicodona.

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

El documento WO 03/092648 describe formas de administración y métodos para la liberación controlada de oxicodona en un periodo de tiempo prolongado.

15 El documento de EE.UU. 5.248.662 se refiere a un composición oral de liberación sostenida para agentes farmacéuticamente activos ligeramente solubles que comprende un núcleo, una pared que rodea dicho núcleo y un orificio a dicha pared que conecta dicho núcleo y el ambiente exterior de dicha pared; en donde dicho núcleo comprende un agente activo ligeramente soluble, opcionalmente un modificador de la estructura cristalina, al menos dos agentes motores osmóticos, al menos dos hidroxialquilcelulosas diferentes (o dos grados diferentes de éstas), y opcionalmente lubricantes, agentes humectantes y vehículos; siendo dicha pared sustancialmente impermeable a
20 dichos componentes nucleares y permeable al agua y a los fluidos gastrointestinales.

Compendio y objetos de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de oxicodona adecuada para la administración una vez al día para un control eficaz del dolor.

25 Un objeto de las realizaciones preferidas de la presente invención es proporcionar una forma de administración farmacéuticamente aceptable administrando oralmente oxicodona para proporcionar terapia analgésica más allá de su relativamente corto periodo de semi-vida en un periodo de tiempo extendido y con una duración de alivio del dolor de al menos 24 horas.

Los anteriores objetos y otros están atendidos por la presente invención, que se refiere a una forma de administración oral de liberación sostenida para su administración una vez al día que comprende:

30 (a) un núcleo de la bicapa que comprende:

(i) un capa de fármaco que comprende de 5 a 640 mg de oxicodona o una sal farmacéutica de la misma y al menos un hidrogel polimérico; y

(ii) un capa de desplazamiento o una capa de empuje que comprende un osmopolímero; y

35 (b) una pared semipermeable que rodea al núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxicodona o una sal farmacéutica de la misma;

en donde la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter; y

dicha oxicodona o su sal farmacéuticamente aceptable es el único fármaco en la forma de administración.

40 En ciertas realizaciones, la forma de administración después de la administración a pacientes proporciona una T_{max} promedio de oxicodona *in-vivo* que aparece de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas (por ejemplo, de 2 a 8 horas) después de la administración en estado estacionario de la forma de administración.

En ciertas realizaciones, la T_{max} promedio de oxicodona *in vivo* aparece de 6,5 horas a 17 horas, de 8 a 16 horas, de 10 a 16 horas, o de 12 a 16 horas después de la administración en estado estacionario de la forma de administración.

45 En ciertas realizaciones, la forma de administración proporciona un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración de la forma de administración en estado estacionario a pacientes humanos; y proporciona una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 o de 0,7 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a pacientes.

- En ciertas realizaciones, la forma de administración proporciona un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración en estado estacionario a pacientes humanos; y proporciona una proporción promedio de oxycodona de 0,60 a 1,0 o de 0,7 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a pacientes.
- 5 En ciertas realizaciones, la forma de administración proporciona una velocidad de liberación *in vitro*, de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37EC de 0% a 40% en 1 hora, de 8% a 70% en 4 horas, de 20% a 80% en 8 horas, de 30% a 95% en 12 horas, de 35% a 95% en 18 horas, y mayor que 50% en 24 horas.
- En ciertas realizaciones preferidas la forma de administración oral de liberación sostenida de la presente invención proporciona niveles plasmáticos de oxycodona que son eficaces para administración cada 24 horas, caracterizada por una W_{50} para la oxycodona entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario. En ciertas realizaciones W_{50} es al menos 4 horas, preferiblemente al menos 12 horas, y más preferiblemente al menos 18 horas, después de la administración en estado estacionario.
- 10 Preferiblemente, las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención pueden presentarse en comprimidos, cápsulas, o en cualquier otra forma de administración unitaria adecuada.
- 15 La forma de administración oral de liberación sostenida de la presente invención es una forma de administración osmótica que comprende un núcleo de la bicapa que comprende oxycodona o una sal farmacéutica de la misma; un polímero expandible; una membrana semipermeable que rodea el núcleo; y un paso dispuesto en la membrana semipermeable para la liberación sostenida de la oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable, tal que los niveles en sangre del ingrediente activo son mantenidos dentro del intervalo terapéutico en un periodo de tiempo extendido cuando se administra a pacientes.
- 20 La forma de administración de la presente invención puede usarse para tratar condiciones asociadas al dolor en pacientes que requieren dicho tratamiento, que incluye administrar a un paciente una cantidad eficaz de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma en una forma de administración de liberación sostenida como se describe en este documento.
- 25 En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de una forma de administración oral de liberación sostenida que comprende un núcleo de la bicapa que comprende un capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma; y una capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y una pared semipermeable que rodea el núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable; en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a pacientes humanos para proporcionar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y proporcionar una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 30 El término " C_{max} " como se usa en este documento es la concentración en plasma más alta del fármaco alcanzada dentro del intervalo de administración.
- 35 El término " C_{24} " como se usa en este documento es la concentración en plasma del fármaco 24 horas después de la administración.
- El término " T_{max} " como se usa en este documento es el periodo de tiempo que dura después de la administración de la forma de administración hasta que la concentración en plasma del fármaco alcanza la concentración en plasma más alta dentro del intervalo de administración.
- 40 El término " W_{50} " para los fines de la presente invención es la duración en la que las concentraciones en plasma son iguales o mayores al 50% de la concentración máxima. El parámetro se determina mediante la interpolación lineal del dato observado y representa la diferencia en tiempo entre el primer (o solo) cruce pendiente arriba y el último (o solo) cruce pendiente abajo en el perfil del plasma.
- 45 La expresión "proporción C_{24}/C_{max} " se define para los fines de la presente invención como la proporción de la concentración en plasma del fármaco a las 24 horas después de la administración a la concentración más alta en plasma del fármaco logrado dentro del intervalo de administración.
- La expresión "método de canasta USP" es el método de canasta descrito en la Farmacopea XXII de EE.UU. (1990).
- 50 La expresión "estado estacionario" significa que la cantidad del fármaco que alcanza el sistema es aproximadamente la misma que la cantidad del fármaco que deja el sistema. Por tanto, en el "estado estacionario", el cuerpo del paciente elimina el fármaco a aproximadamente la misma velocidad que el fármaco se vuelve disponible al sistema del paciente a través de la absorción dentro de la corriente sanguínea.
- La expresión "pared semipermeable" para los fines de la presente invención significa que la pared es permeable al paso de un fluido exterior, tal como un fluido acuoso o biológico, en el medio ambiente de uso, incluyendo el tracto gastrointestinal, pero impermeable al fármaco.
- 55

La expresión "polímero expandible" para los fines de la presente invención significa un polímero que, bajo la exposición a un fluido acuoso o biológico, absorbe el fluido resultante en una masa mayor.

El término "promedio" para los fines de la presente invención, cuando se usa para definir un valor farmacocinético (por ejemplo, T_{max}) representa el valor del promedio aritmético medido a través de una población de pacientes.

- 5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio; sal de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio; sal de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina; sales de ácido inorgánico tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato;
- 10 sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Descripción de la invención

- 15 En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de administración de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación *in vitro* de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.

- 20 En ciertas realizaciones de la presente invención, el periodo de tiempo durante el que los niveles de oxycodona en sangre (después de la administración en estado estacionario) son mayores o iguales a 75% del nivel máximo en sangre ($T \geq 0,75C_{max}$) puede ser 4 horas o mayor, preferiblemente 6 horas o mayor.

- 25 En ciertas realizaciones, el tiempo al que los niveles de oxycodona en sangre alcanzan su concentración máxima (T_{max}) es de 2 a 17 horas, preferiblemente de 6,5 horas a 17 horas, más preferiblemente de 8 a 16 horas, e incluso más preferiblemente de 10 a 16 o de 12 a 16 horas después de la administración en estado estacionario de la forma de administración.

- 30 En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de administración proporciona una proporción C_{24}/C_{max} después de la administración en estado estacionario de 0,6 a 1,0, una proporción de 0,7 a 0,99 o una proporción de 0,8 a 0,95. En otras realizaciones de la presente invención, la forma de administración proporciona una proporción C_{24}/C_{max} después de la administración en estado estacionario de 0,7 a 1,0, una proporción de 0,72 a 0,99 o una proporción de 0,74 a 0,95.

- 35 En ciertas realizaciones de la presente invención, la forma de administración proporciona una proporción C_{24}/C_{max} después de la administración en estado estacionario de 0,6 a 1,0, una proporción de 0,7 a 0,99 o una proporción de 0,8 a 0,95 y una (T_{max}) de 6,5 horas a 17 horas, de 8 a 16 horas, de 10 a 16 horas o de 12 horas a 16 horas. En otras realizaciones de la presente invención, la forma de administración proporciona una proporción C_{24}/C_{max} después de la administración en estado estacionario de 0,7 a 1,0, una proporción de 0,72 a 0,99 o una proporción de 0,74 a 0,95 y una (T_{max}) en 2 a 17 horas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la co-administración de alimento no incrementará o decrecerá significativamente el grado de absorción de oxycodona.

- 40 La forma de administración oral de liberación sostenida de la presente invención incluye de 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma (por ejemplo, hidrocloreuro de oxycodona). Preferiblemente la forma de administración oral de liberación sostenida de la presente invención incluye de 5 a 500 mg de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, más preferiblemente de 10 a 320 mg oxycodona o una sal farmacéutica de la misma e incluso más preferiblemente de 10 a 160 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 45 En otras realizaciones preferidas, la forma de administración de liberación sostenida de la presente invención comprende de 10 a 160 mg de hidrocloreuro de oxycodona o una cantidad equivalente de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma distinta que la sal de hidrocloreuro

- 50 La presente memoria descriptiva describe un método para administrar de 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una base de una vez al día a un paciente en necesidad de alivio del dolor, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos descritos en este documento. Preferiblemente, el método incluye administrar de 5 a 500 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El método de administración de acuerdo con la presente invención es particularmente aplicable al tratamiento de dolor agudo y crónico, particularmente el dolor asociado con enfermedades terminales tales como el cáncer; dolor de espalda crónico; y dolor post-quirúrgico.

Formas de administración

La forma de administración oral de la presente invención puede incluir opcionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, aglomerantes, colorantes, lubricantes).

5 La forma de administración oral de la presente invención es una forma de administración osmótica con una composición de empuje o de desplazamiento como una de las capas de un núcleo de la bicapa para empujar a la oxícodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma desde la forma de administración, y una composición de pared semipermeable que rodea el núcleo, en donde la pared tiene al menos una medio de salida o de paso para suministrar la oxícodona desde la forma de administración.

10 Preferiblemente las formas de administración de la presente invención proporcionan un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración.

Forma de administración osmótica de liberación sostenida

15 Las formas de administración de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se preparan como formulaciones de administración osmótica. Las formas de administración osmóticas incluyen un núcleo de la bicapa que comprende una capa de fármaco y una capa de liberación o de empuje, en donde el núcleo de la bicapa está rodeado por una pared semipermeable con al menos un paso dispuesto dentro de ésta.

20 El término "paso", como se usa para el fin de esta invención, incluye una apertura, orificio, perforación, poro, elemento poroso a través del cual la oxícodona o sal de oxícodona puede ser bombeada, difundida o desplazada a través de una fibra, tubo capilar, revestimiento poroso, inserto poroso, miembro microporoso o composición porosa. El paso puede también incluir un compuesto que se erosione o se lixivie desde la pared en el medio ambiente fluido de uso para producir al menos un paso. Los compuestos representativos que forman un paso incluyen poli(ácido glicólico) erosionable, o un poli(ácido láctico) en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) soluble en agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos formadores de poros fluido-eliminables, ácidos, sales u óxidos. Un paso puede formarse lixiviando un compuesto desde la pared, tal como sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa, para formar un paso de poro dimensional de liberación sostenida. El paso puede tener cualquier forma, tal como circular, triangular, cuadrada y elíptica, para ayudar en la liberación medida sostenida de oxícodona o sal de oxícodona desde la forma de administración. La forma de administración puede ser preparada con uno o más pasos en relación separada del espacio en una o más superficies de la forma de administración. Un paso y equipamiento para forma un paso se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 y 4.088.864. Pasos que comprenden dimensiones de liberación sostenida escalados, conformados y adaptados como poros de liberación formados por lixiviación acuosa que proporcionan poros de liberación de una velocidad de liberación sostenida se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 4.200.098 y 4.285.987.

35 El núcleo de la bicapa comprende una capa de fármaco con oxícodona o una sal de la misma y una capa de desplazamiento o de empuje. La capa de fármaco también puede comprender al menos un hidrogel polimérico. El hidrogel polimérico puede disponer de un peso molecular promedio de entre 500 y 6.000.000. Ejemplos de hidrogeles poliméricos incluyen, sin limitación, un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6 H_{12} O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n es de 3 a 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) con un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente representado por un poli(óxido de etileno) de al menos uno de 100.000, 200.000, 300.000 ó 400.000 de peso molecular promedio en peso; una carboxialquilcelulosa de metal alcalino, en donde el metal alcalino es sodio o potasio, el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo de 10.000 a 175.000 de peso molecular promedio en peso; y un copolímero de ácido etileno-acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico de 10.000 a 500.000 de peso molecular promedio en número.

45 La capa de desplazamiento o de empuje comprende un osmopolímero. Ejemplos de osmopolímeros incluyen, sin limitación, un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un poli(óxido de alquileo) y una carboxialquilcelulosa. El poli(óxido de alquileo) posee un peso molecular promedio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El poli(óxido de alquileo) puede ser un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio de 1.000.000, poli(óxido de etileno) que comprende un peso molecular promedio de 5.000.000, poli(óxido de etileno) que comprende un peso molecular promedio de 7.000.000, poli(óxido de metileno) reticulado que posee un peso molecular promedio de 1.000.000, y poli(óxido de propileno) de peso molecular promedio de 1.200.000. El osmopolímero típico de carboxialquilcelulosa comprende un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en carboxialquilcelulosa de metal alcalino, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilhidroxietilo, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros usados para la capa de desplazamiento exhiben un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros embeben el fluido en la forma de administración, hinchándose y expandiéndose a partir de ésta como un hidrogel osmótico (también conocido como

osmogel), por medio del cual empujan a la oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable desde la forma de administración osmótica.

5 La capa de empuje también incluye uno o más compuestos osmóticamente eficientes también conocidos como osmo-agentes y como solutos osmóticamente eficaces. Ellos embeben un fluido medioambiental, por ejemplo, desde el tracto gastrointestinal, en la forma de administración y contribuyen a la cinética de administración de la capa de desplazamiento. Ejemplos de compuestos osmóticamente activos comprenden un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Ejemplos de osmo-agentes incluyen, pero sin limitación, a cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.

10 La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa que posee un peso molecular promedio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa está representada por un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa y hidroxipropilpentilcelulosa.

15 La capa de empuje puede comprender opcionalmente un colorante no tóxico o tinte. Ejemplos de colorantes o tintes incluyen los Colorantes de Administración de Alimentos y Fármacos (FD&C), tales como el tinte azul FD&C No. 1, tinte rojo FD&C No. 4, rojo de óxido férrico, amarillo de óxido férrico, dióxido de titanio, negro de carbón y añil.

20 La capa de empuje también puede comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitación, a un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terciario-butil-4-hidroxianisol, 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-diterciario butilfenol, alfatocoferol y propilgalato.

25 La pared semipermeable comprende un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éste-éter de celulosa. Polímeros de pared representativos comprenden un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquenilatos de mono-, di- y tri-celulosa y alquinilatos de mono-, di- y tri-celulosa. La poli(celulosa) usada para la presente invención comprende un peso molecular promedio en número de 20.000 a 7.500.000.

30 Otros polímeros semipermeables para el fin de esta invención comprenden acetato de dimetilcelulosa de acetaldehído, acetate 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 por la coprecipitación de un polianión y un policatión como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables como los descritos por Loeb y Sourirajan en la patente de
35 EE.UU. No. 3.133.132; poliestirenos reticulados semipermeables; poli(estireno sulfonato de sodio) reticulado semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) semipermeable reticulado; y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad de fluido de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ ($\text{cm}^2 / \text{h} \cdot \text{atm}$) expresada por atmósfera en la diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Otros polímeros útiles en la presente invención se conocen en la técnica de las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899 y 4.160.020; y en el Manual de Polímeros Comunes, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, ed. CRC, Cleveland, Ohio.

40 En ciertas realizaciones, preferiblemente la pared semipermeable es no tóxica, inerte y mantiene su integridad física y química durante la vida de dispensación del fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de administración comprende un aglomerante. Un ejemplo de aglomerante incluye, sin limitación, un polímero de vinilo terapéuticamente aceptable con un peso molecular promedio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por un
45 miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinil pirrolidona), también conocidos como copolímeros de poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona y poli-n-vinil-pirrolidona con un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo. Otros aglomerantes incluyen por ejemplo, acacia, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de 9.200 a 250.000
50 de peso molecular promedio.

En ciertas realizaciones, la forma de administración comprende un lubricante, que puede ser usado durante la preparación de la forma de administración para prevenir la adhesión a la pared del troquel o a las caras de empuje. Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, estearil fumarato de sodio y
55 palmitato de magnesio.

En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención incluye una composición terapéutica que comprende de 1 a 640 mg de la oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable, de 25 a 500 mg de poli(óxido de alquileo) con un

peso molecular promedio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular promedio de 40.000 y de 0 a aproximadamente 7,5 mg de un lubricante.

5 La presente memoria descriptiva además describe un método para administrar de 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tomando oralmente de 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente administrados a partir de una forma de administración que comprende una pared semipermeable permeable a fluidos acuosos-biológicos e impide el paso de oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable, cuya pared semipermeable rodea a un espacio interno que comprende una composición de fármaco de oxycodona y una composición de empuje, comprendiendo dicha composición de fármaco de oxycodona de 1 a 640 mg de oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable, de 25 a 500 mg de un poli(óxido de alquileno) con un peso molecular promedio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de una poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular promedio de 40.000 y de 0 a 7,5 mg de un lubricante, comprendiendo dicha composición de empuje de 15 a 250 mg de un poli(óxido de alquileno) de 3.000.000 a 7.500.000 de peso molecular promedio, de 0 a 75 mg de un osmo-agente, de 1 a 50 mg de una hidroxialquilcelulosa, de 0 a 10 mg de óxido férrico, de 0 a 10 mg de un lubricante y de 0 a 10 mg de antioxidante; y un paso en la pared semipermeable para suministrar la oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable desde la forma de administración, embebiendo el fluido a través de la pared semipermeable en la forma de administración causando que la composición de oxycodona o de sal de oxycodona se vuelva dispensable y que la composición de empuje se expanda y empuje a la composición de oxycodona o de la sal de oxycodona a través del paso, mediante el que a través de las operaciones combinadas de la forma de administración, la oxycodona o sal de oxycodona se libera en una dosis terapéuticamente eficaz a una velocidad controlada en un periodo de tiempo sostenido.

Las formas de administración de la presente invención pueden revestirse opcionalmente con uno o más revestimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, los revestimientos se proporcionan para permitir tanto la liberación dependiente del pH como la independiente del pH, por ejemplo, cuando se expone al fluido gastrointestinal (GI). Cuando se desea un revestimiento independiente del pH, el revestimiento se diseña para lograr una liberación óptima independientemente de los cambios de pH en el medio ambiente fluido, por ejemplo, el tracto GI. Otras realizaciones preferidas incluyen un revestimiento dependiente del pH que libera la oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable en áreas deseadas del tracto GI, por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, tal que se proporcione un perfil de absorción que sea capaz de proporcionar al menos aproximadamente veinticuatro horas y preferiblemente aproximadamente veinticuatro horas o más de analgesia a un paciente. También es posible formular composiciones que liberen una porción de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago y liberen el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, en el intestino delgado.

Formulaciones de acuerdo con la invención que utilizan revestimientos dependientes del pH también pueden impartir un efecto de acción repetitiva mediante la cual el fármaco no protegido se reviste sobre un revestimiento entérico y se libera en el estómago, mientras que el resto, estando protegido por el revestimiento entérico, se libera más abajo del tracto gastrointestinal. Los revestimientos que son dependientes del pH y pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluye un material de liberación sostenida tal como, por ejemplo, goma laca, copolímeros de acetato ftalato de celulosa (CAP), poli(ftalato de vinil acetato) (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y éster de ácido metacrílico y zeína y similares.

40 En ciertas realizaciones de la presente invención, una cantidad eficaz de oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable en la forma de liberación inmediata se incluye en la formulación. La forma de liberación inmediata de la oxycodona o sal de oxycodona se incluye en una cantidad que es eficaz para reducir el tiempo a la concentración máxima de la oxycodona en la sangre (por ejemplo, plasma), tal como que la T_{max} se reduce. Incluyendo dicha cantidad eficaz de liberación inmediata de oxycodona o sal de oxycodona en la dosis unitaria, la experiencia de los niveles de dolor relativamente altos en pacientes puede ser reducida. En tales realizaciones, una cantidad eficaz de la oxycodona o sal de oxycodona en la forma de liberación inmediata puede ser revestida sobre el comprimido de la presente invención.

Las formas de administración de liberación sostenida sólidas orales de la presente invención pueden ser reductoras de la dosis de opioides. Es posible que las formas de administración solidas orales de liberación sostenida de la presente invención puedan ser administradas a una dosis diaria sustancialmente inferior en comparación con los productos de liberación inmediata convencionales, sin una diferencia significativa en la eficacia analgésica. A dosis diarias comparables, puede ocurrir una mayor eficacia con el uso de las formas de administración solidas orales de liberación sostenida de la presente invención en comparación con productos de liberación inmediata convencionales.

La presente invención será a continuación descrita completamente con referencia a los ejemplos que acompañan. Debe entenderse, sin embargo, que la siguiente descripción es solo ilustrativa y no debe tomarse de ningún modo como una restricción en la generalidad de la invención especificada más abajo.

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia)

Los comprimidos de matriz de liberación sostenida de oxycodona se producen con la fórmula expuesta en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

| Ingrediente | Cantidad/unidad (mg) | Cantidad/lote (gramos) |
|----------------------------------|----------------------|------------------------|
| Oxicodona HCl | 30,0 | 150,0 |
| Lactosa secada por pulverización | 50,0 | 250,0 |
| Povidona | 8,0 | 40,0 |
| Eudragit RS30D (Sólidos) | 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 |
| Rojo de Opadry YS1-15597-A | 10,0 | 50,0 |
| Agua Purificada | * | * |
| Total | 230,0 | 1150,0 |

*Usado para el procesamiento y permanece en el producto como solo resto residual.

De acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 1. Granulación: Pulverizar la dispersión de Eudragit/Triacetina en el Oxicodona HCl, la Lactosa secada por pulverización y la Povidona usando un granulador de lecho fluidificado.
2. Molido: Descargar la granulación y pasarla a través de un molino con aproximadamente 1 mm de aberturas (criba de malla 18).
3. Encerado: Fundir el alcohol estearílico a aproximadamente 50 grados C y añadir a la granulación molida usando un mezclador de alta cizalla. Dejar enfriar a temperatura ambiente en bandejas o en un lecho fluidificado.
- 10 4. Molido: Pasar la granulación enfriada a través de un molino con una criba de malla de aproximadamente 18.
5. Lubricación: Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Compresión: Comprimir la granulación en comprimidos usando una prensa de comprimidos Kilian®.
7. Revestimiento de película: Aplicar un revestimiento de película acuoso a los comprimidos usando un recipiente rotario.

15 Ejemplo 2

Los comprimidos osmóticos de oxicodona de liberación sostenida se producen con la formula expuesta en la Tabla 2 más abajo:

TABLA 2

| Ingrediente | Cantidad/unidad (mg) |
|-------------------------|----------------------|
| Capa de fármaco: | |
| Oxicodona HCl | 35,20 |
| Polióxido de etileno | 130,24 |
| Povidona | 8,8 |
| Estearato de magnesio | 1,76 |
| Capa de desplazamiento: | |
| Polióxido de etileno | 85,96 |

ES 2 571 703 T3

| | |
|----------------------------|-------|
| 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 |

La forma de administración con la formulación anterior se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 5 Primero, se añaden 175 g de hidrocloreuro de oxicodona, 647,5 g de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular promedio de 200.000, y 43,75 g de poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular promedio de 40.000 a un mezclador y se mezcla durante 10 minutos. Luego, 331 g de alcohol anhidro desnaturalizado se añaden a los materiales mezclados con mezcla continua durante 10 minutos. Después, la granulación en húmedo se pasa a través de una criba de malla de 20, se deja secar a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se pasa a través de una criba de malla de 16. A continuación, la granulación se transfiere al mezclador, se mezcla y se lubrica con 8,75 g de estearato de magnesio.
- 10 Luego, se prepara la composición de desplazamiento o de empuje para empujar la composición de oxicodona HCl desde la forma de administración como sigue: primero 3910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular promedio de 11.200 se disuelven en 45.339 g de agua. Después, 101 g de hidroxitolueno butilado se disuelven en 650 g de alcohol anhidro desnaturalizado. A continuación, se añaden 2,5 kg de la solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa con mezcla continua a la solución de alcohol de hidroxitolueno butilado.
- 15 Luego, la preparación de la solución de aglomerante se completa añadiendo con agitación continua mezclando la solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa restante a la solución de alcohol de hidroxitolueno butilado.
- A continuación, se separan por tamaños 36.000 g de cloruro de sodio usando un molino Quadro Comil® equipado con una criba de malla de 21. Después, 1200 g de óxido férrico se pasan a través de una criba de malla de 40.
- 20 Luego, los materiales seleccionados, 76.400 g de poli(óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que posee un peso molecular promedio de 7.500.000, 2500 g de hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular promedio de 11.200 se añaden a un cuenco de granulación de lecho fluidificado Glatt®. El cuenco se une al granulador y el procedimiento de granulación se inicia para producir la granulación. A continuación, los polvos secos se suspenden en aire y se mezclan durante 10 minutos. Luego, la solución de aglomerante se pulveriza desde 3 boquillas sobre el polvo. La granulación se controla durante el procedimiento como sigue: velocidad de pulverización de la solución
- 25 total de 800 g/min; temperatura de entrada 43 °C y caudal de aire 4300 m³/h. Al final de la pulverización de la solución, 45.033 g, las partículas granuladas revestidas resultantes se someten a un procedimiento de secado durante 35 minutos.
- Los gránulos revestidos se separan por tamaños usando un molino Quadro Comil® con una criba de malla de 8. La granulación se transfiere a un tambor Tote®, se mezcla y lubrica con 281,7 g de estearato de magnesio.
- 30 A continuación, la composición de fármaco que comprende el hidrocloreuro de oxicodona y la composición de empuje se comprimen en los comprimidos bicapa en una prensa de comprimidos Kilian®. Primero, 176 mg de la composición de hidrocloreuro de oxicodona se añaden a la cavidad del troquel y se precomprimen, luego, 135 mg de la composición de empuje se añaden y las capas se comprimen bajo una presión de cabeza de 3 toneladas métricas en un diámetro de 11/32 pulgadas (0,873 cm) poniendo en contacto la estructura de la capa.
- 35 Las estructuras de bicapa se revisten con una pared semipermeable. La composición formadora de la pared comprende acetato de celulosa al 100% con 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 preparar una solución sólida al 4%. La composición formadora de la pared se pulveriza sobre y alrededor de las bicapas en un revestidor superior de 24 pulgadas (60 cm) Vector®. A continuación, un paso de salida de 20 mil (0,508 mm) se perfora a través de la pared
- 40 semipermeable para conectar la capa de fármaco de oxicodona con el exterior de la forma de administración. El disolvente residual se elimina secando durante 72 horas a 45 °C y 45% de humedad. A continuación, los sistemas de administración osmóticos se secan durante 4 horas a 45°C para eliminar la humedad en exceso. Las formas de administración producidas mediante esta preparación comprenden 35,20 mg de oxicodona HCl, 130,24 mg de poli(óxido de etileno) de peso molecular promedio de 200.000, 8,80 mg de poli(vinilpirrolidona) de peso molecular promedio de 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 promedio de 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
- 45

hidroxitolueno butilado. La pared semipermeable comprende 38,6 mg de acetate de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,8%. La forma de administración comprende un paso, 20 mil (0,508 mm).

Ejemplo 3

5 Se producen comprimidos osmóticos de oxicodona de liberación sostenida con la formula expuesta en la Tabla 3 más abajo:

TABLA 3

| Ingrediente | Porcentaje |
|----------------------------|---|
| Capa de fármaco: | Porcentaje de capa de fármaco |
| Oxicodona HCl | 28,8 |
| Polióxido de etileno | 64,2 |
| Povidona | 6 |
| Estearato de magnesio | 1 |
| Capa de desplazamiento: | Porcentaje de la capa de desplazamiento |
| Polióxido de etileno | 63,675 |
| Cloruro de sodio | 30 |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 5 |
| Óxido férrico | 1 |
| Estearato de magnesio | 0,25 |
| BHT | 0,075 |
| Pared semipermeable: | Porcentaje de la pared semipermeable |
| Acetato de celulosa | 95 |
| Polietilenglicol | 5 |

La forma de administración con la formulación anterior se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10 Primero, 1728 g de oxicodona HCl, 3852 g de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular promedio de 200.000, y 360 g de poli(vinil pirrolidona) con un peso molecular promedio de 40.000 se añaden a un cuenco de mezclado planetario. A continuación, los materiales secos se mezclan durante diez minutos. Después, 1616 g de alcohol etílico anhidro desnaturalizado se añaden lentamente a los materiales mezclados con mezcla continua durante 15 minutos. A continuación, la granulación en húmedo recientemente preparada se pasa a través de una criba de malla de 20, se deja secar a temperatura ambiente durante 20,5 horas y se pasa a través de una criba de malla de 16. A continuación, la granulación se transfiere a un mezclador planetario, se mezcla y se lubrica con 59,8 g de estearato de magnesio.

15 A continuación, se prepara una composición de empuje como sigue: Primero, se prepara una solución de aglomerante disolviendo 3910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular promedio de 11.200 en 45.339 g de agua. A continuación, 101 g de hidroxitolueno butilado se disuelven en 650 g de alcohol anhidro desnaturalizado. Aproximadamente 2,5 kg de la solución de hidroxipropilmetilcelulosa/agua se añaden a la solución de hidroxitolueno butilado/alcohol con mezcla continua. A continuación, la preparación de la solución de aglomerante se completa añadiendo la solución de hidroxipropilmetilcelulosa/agua restante a la solución de hidroxil-tolueno butilado/alcohol, de nuevo con mezcla continua.

20 A continuación, 36.000 g de cloruro de sodio se separan por tamaños usando un molino de Quadro Comil®, usado para reducir el tamaño de partículas del cloruro de sodio. Un molino de aire fluido es otro molino usado para seleccionar los materiales con una criba de malla de 21. A continuación, 1200 g de óxido férrico se pasan a través de una criba de malla de 40. Después, todos los materiales seleccionados, 76.400 g de poli(óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que comprende un peso molecular promedio de 7.000.000, 2520 g de hidroxipropilmetilcelulosa que comprende un peso molecular promedio de 11.200 se añaden a un cuenco de granulador de lecho fluidificado Glatt. El cuenco se une al granulador y el procedimiento de granulación se inicia para realizar la granulación. A continuación, los polvos secos se suspenden en aire y se mezclan durante 10 minutos. Después, la solución de aglomerante se pulveriza desde 3 boquillas sobre el polvo.

ES 2 571 703 T3

5 Mientras se pulveriza la solución de aglomerante, las bolsas de filtro se sacuden durante 10 segundos cada 1,5 minutos para despegar cualquier depósito posible de polvo. Al final de la pulverización de la solución, 45.033 g de las partículas granuladas revestidas resultantes se someten a un procedimiento de secado durante 35 minutos. La máquina se apaga y los gránulos revestidos se retiran del granulador. Los gránulos revestidos se separan por tamaños usando un co-molido Quadro con una criba de malla de 8. La granulación se transfiere a un tambor Tote, se mezcla y lubrica con 281,7 g de estearato de magnesio.

10 A continuación, la composición de fármaco de oxicodona HCl y la composición de empuje se comprimen en los comprimidos bicapa en la prensa de comprimidos Kilian®. Primero, 434 mg de la composición de oxicodona HCl se añaden a la cavidad del troquel y se pre-comprimen, después, 260 mg de la composición de empuje se añaden y las capas se comprimen bajo una presión de cabeza de aproximadamente 3 toneladas métricas en una estructura oval en contacto de capas de 0,700" (1,78 cm) x 0,375" (0,95 cm).

15 La estructura bicapa se reviste con una pared semi-permeable. La composición que forma la pared comprende 95% de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8%, y 5% de polietilenglicol con un peso molecular de 3350. La composición que forma la pared se disuelve en un codisolvente de acetona:agua (95:5 peso:peso) para preparar una solución de sólidos al 4%. La composición que forma la pared se pulveriza sobre y alrededor de las bicapas en un revestidor superior de 24" de Vector®.

20 A continuación, dos pasos de salida de 30 mil (0,762 mm) se perforan a través de la pared semipermeable para conectar la capa de fármaco con el exterior del sistema de administración. El disolvente residual se elimina mediante secado durante 48 horas a 50°C y 50% de humedad. A continuación, se secan las formas de administración osmóticas durante 4 horas a 50°C para eliminar la humedad en exceso. La forma de administración producida por esta preparación comprende 28,8% de oxicodona HCl, 64,2% de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular promedio de 200.000, 6% de poli(vinil pirrolidona) que posee un peso molecular promedio de 40.000, y estearato de magnesio al 1%. La composición de empuje comprende 63,675% de poli(óxido de etileno) que comprende un peso molecular promedio de 7.000.000, cloruro de sodio al 30%, hidroxipropilmetilcelulosa al 5% que comprende un peso molecular promedio de 11.200, óxido férrico al 1%, hidroxitolueno butilado al 0,075% y estearato de magnesio al 0,25%. La pared semipermeable comprende 95 % en peso de acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo al 39,8%, y 5,0 % en peso de polietilenglicol que comprende un peso molecular promedio de 3350. La forma de administración comprende dos pasos, 30 mils (0,762 mm), y tiene una velocidad de liberación promedio de hidrocloreuro de oxicodona de aproximadamente 5 mg/h.

30 La forma de administración en otras realizaciones puede comprender de 65 % en peso a 100 % en peso de un polímero de celulosa cuyo polímero comprende un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un éster de celulosa, diéster de celulosa, triéster de celulosa, éter de celulosa, éster-éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato butirato de celulosa y similares. La pared también puede comprender entre 0 % en peso y 40 % en peso de un miembro de éter de celulosa seleccionado a partir del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa y entre 0 % en peso y 20 % en peso de polietilenglicol. La cantidad total de todos los componentes que comprenden la pared es igual a 100 % en peso. Los polímeros semipermeables útiles para la preparación de la pared de la forma de administración se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.036.228; y 4.111.201.

40 La pared en otros procedimientos preferidos comprende el éter de celulosa selectivamente permeable, la celulosa de etilo. La celulosa de etilo comprende un grupo etoxi con un grado de sustitución de aproximadamente 1,4 a 3, equivalente a de 40% a 50% contenido de etoxi, y un intervalo de viscosidad de 7 a 100 centipoises, o mayor. Más específicamente, la pared comprende de 45 % en peso a 80 % en peso de celulosa de etilo, de 5 % en peso a 30 % en peso de hidroxipropilcelulosa, y de 5 % en peso a 30 % en peso de polietilenglicol, comprendiendo el peso total en porcentaje de todos los componentes de la pared igual a 100 % en peso. En otra realización, la pared comprende de 45 % en peso a 80 % en peso de celulosa de etilo, de 5 % en peso a 30 % en peso de hidroxipropilcelulosa, de 2 % en peso a 20 % en peso de polivinil pirrolidona, comprendiendo la cantidad total de todos los componentes de la pared igual a 100 % en peso.

Ejemplo 4 (Ejemplo de Referencia)

50 Se prepararon cápsulas de oxicodona de 10 mg de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la Tabla 4 más abajo:

Tabla 4

| Ingrediente | Cantidad/unidad (mg) |
|-------------------|----------------------|
| Oxicodona HCl | 10,0 |
| Ácido esteárico | 8,25 |
| Alcohol esteárico | 24,75 |

ES 2 571 703 T3

| | |
|---------------|-----|
| Eudragit RSPO | 77 |
| Total | 120 |

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

1. Pasar los copos de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
- 5 2. Mezclar el Oxiconona HCl, ácido esteárico, alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en una mezcladora/mezclador adecuada.
3. Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de doble husillo a temperaturas elevadas y recoger las tiras resultantes en un convector.
4. Dejar enfriar a las tiras en el convector.
5. Cortar las tiras en peletes de 1 mm usando un peletizador.
- 10 6. Tamizar los peletes para peletes finos y sobredimensionados a un intervalo aceptable de aproximadamente 0,8 - 1,4 mm de tamaño.
7. Rellenar dentro de las cápsulas con un peso de relleno de 120 mg/cápsula (relleno dentro de las cápsulas de tamaño 2).

15 Los peletes después se analizan para comprobar su disolución usando el siguiente procedimiento: disolución de UV de fibra óptica usando el aparato 1 (de cesto) USP en 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) controlando a 282 nm.

Los parámetros de disolución se establecen en la Tabla 4A más abajo:

Tabla 4A

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

20 Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

Se prepararon cápsulas de oxiconona de 160 mg de liberación sostenida con la fórmula expuesta en la Tabla 5 más abajo:

Tabla 5

| Ingrediente | Cantidad/unidad (mg) |
|---------------------|----------------------|
| Oxiconona HCl | 160 |
| Ácido esteárico | 80 |
| Alcohol estearílico | 20 |
| Eudragit RSPO | 140 |
| Total | 400 |

ES 2 571 703 T3

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

1. Pasar los copos de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
- 5 2. Mezclar la oxycodona HCl, el ácido esteárico, alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en una mezcladora/mezclador adecuada.
3. Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de doble husillo a temperaturas elevadas y recoger las tiras resultantes en un convector.
4. Dejar enfriar las tiras en el convector.
5. Cortar las tiras en peletes de 1 mm usando un peletizador.
- 10 6. Tamizar los peletes para peletes finos y sobredimensionados a un intervalo aceptable de aproximadamente 0,8 - 1,4 mm de tamaño.
7. Rellenar en las cápsulas con un peso de relleno de 400 mg/cápsula (relleno dentro de cápsulas de tamaño 00).

Método de disolución:

Los peletes después se probaron para comprobar su disolución usando el siguiente procedimiento:

- 15 Disolución de UV de fibra óptica usando el aparato 1 (de cesto) USP a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) controlando a 282 nm.

Los parámetros de disolución para la formulación anterior se establecen en la Tabla 5A más abajo:

Tabla 5A

| Tiempo (hora) | % Disuelto en SGF | % Disuelto en SIF |
|---------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 32 | 20 |
| 2 | 47 | 28 |
| 4 | 66 | 42 |
| 8 | 86 | 60 |
| 12 | 93 | 70 |
| 18 | 95 | 77 |
| 24 | 95 | 80 |

- 20 La presente invención también se apoya en los siguientes puntos:

1. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende: una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida, proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.
- 25 2. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 30 3. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
4. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona un W_{50} promedio para la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 35 5. La forma de administración del punto 4, la cual proporciona un W_{50} promedio para la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

6. La forma de administración del punto 1, en donde la matriz es sustancialmente homogénea.
7. La forma de administración del punto 1, en donde dicha matriz está contenida dentro de una cápsula de gelatina.
8. La forma de administración del punto 1, en donde dicha matriz se formula en un comprimido.
- 5 9. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una T_{max} promedio de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
10. La forma de administración del punto 1, en donde dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable es una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.
11. La forma de administración del punto 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es el hidrocloreuro de oxycodona.
- 10 12. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
13. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 15 14. La forma de administración del punto 1, la cual proporciona una velocidad de liberación *in vitro*, de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.
- 20 15. Un método para tratar el dolor en pacientes que comprende:
- administrar oralmente a pacientes humanos en una base de una vez al día, una forma de administración de liberación sostenida que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida, para proporcionar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas y una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 25 16. El método del punto 15, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
17. El método del punto 15, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 30 18. El método del punto 15, el cual proporciona un W_{50} promedio de la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
19. El método del punto 18, el cual proporciona un W_{50} promedio de la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 35 20. El método del punto 15, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
21. El método del punto 15, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 40 22. El método del punto 15, en donde dicha forma de administración proporciona una velocidad de liberación *in vitro* de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.
23. Una forma de administración oral de liberación sostenida que comprende:
- 45 (a) un núcleo de la bicapa que comprende:
- (i) un capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- (ii) un capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y

(b) una pared semipermeable que rodea el núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable;

proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y

5 proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

24. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

10 25. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

26. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona un W_{50} promedio de la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

15 27. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona un W_{50} de la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

28. La forma de administración del punto 23, en donde dicha capa de desplazamiento comprende además un osmo-agente.

20 29. La forma de administración del punto 28, en donde dicho osmo-agente se selecciona a partir del grupo que consiste en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos.

30. La forma de administración del punto 23, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es el hidrocloreuro de oxycodona.

31. La forma de administración del punto 23, en donde dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.

25 32. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona que aparece de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

33. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

30 34. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

35 35. La forma de administración del punto 23, la cual proporciona una velocidad de liberación *in vitro*, de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.

36. Un método para tratar el dolor en pacientes que comprende:

40 administrar oralmente a pacientes humanos una forma de administración oral de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo de la bicapa que comprende:

(i) un capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma; y

(ii) un capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y

45 (b) una pared semipermeable que rodea el núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable;

para proporcionar un efecto analgésico de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y

para proporcionar una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

37. El método del punto 36, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 5 38. El método del punto 36, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
39. El método del punto 36, el cual proporciona un W_{50} de la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 10 40. El método del punto 39, el cual proporciona un W_{50} de la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
41. El método del punto 36, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
42. El método del punto 36, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 15 43. El método del punto 36, en donde dicha forma de administración proporciona una velocidad de liberación *in vitro* de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.
- 20 44. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración una vez al día que comprende:
una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad analgésicamente eficaz de oxycodona o una sal de la misma y un material de liberación sostenida,
proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y
proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxycodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.
- 25 45. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 30 46. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una T_{max} promedio de oxycodona de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 35 47. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona un W_{50} de la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
48. La forma de administración del punto 47, la cual proporciona un W_{50} de la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
49. La forma de administración del punto 44, en donde dicha pluralidad de matrices está contenida dentro de una cápsula de gelatina.
- 40 50. La forma de administración del punto 44, en donde dicha pluralidad de matrices se formula en un comprimido.
51. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una T_{max} promedio de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
52. La forma de administración del punto 44, en donde dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable está en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.
- 45 53. La forma de administración del punto 44, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es el hidrocloreto de oxycodona.
54. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

55. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
56. La forma de administración del punto 44, la cual proporciona una velocidad de liberación *in vitro*, de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.
57. Un método para tratar el dolor en un paciente que comprende:
- 10 administrar oralmente a un paciente en una base de una vez al día una forma de administración de liberación sostenida que comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida,
- proporcionar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y
- 15 proporcionar una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.
58. El método del punto 57, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxicodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
59. El método del punto 57, el cual proporciona una T_{max} promedio de oxicodona de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
60. El método del punto 57, el cual proporciona un W_{50} de la oxicodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
61. El método del punto 57, el cual proporciona un W_{50} de la oxicodona de al menos 12 horas después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
- 25 62. El método del punto 57, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
63. El método del punto 57, el cual proporciona una proporción C_{24}/C_{max} promedio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.
64. El método del punto 57, en donde dicha forma de administración proporciona una velocidad de liberación *in vitro* de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml tampón acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37° C a partir de 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% a las 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% a las 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% a las 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% a las 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% a las 24 horas.
- 35 65. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende:
- una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida,
- proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y
- 40 proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 y una T_{max} de oxicodona mayor de 6 a aproximadamente 17 horas después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.
66. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende:
- 45 una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida,
- proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y

proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,7 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

67. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende:

- 5 una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida,

proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y

- 10 proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 y una T_{max} de oxicodona mayor de 6 a aproximadamente 17 horas después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

68. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende:

- 15 una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida,

proporcionando dicha forma de administración un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y

- 20 proporcionando dicha forma de administración una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,7 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

- 25 69. El uso de una forma de administración de liberación sostenida que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende oxicodona o una sal farmacéutica de la misma y un material de liberación sostenida en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a pacientes humanos en una base de una vez al día, para proporcionar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas y una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

70. El uso de una forma de administración oral de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo de la bicapa que comprende:

(i) un capa de fármaco que comprende una cantidad analgésicamente eficaz de oxicodona o una sal farmacéutica de la misma; y

- 30 (ii) un capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y

(b) una pared semipermeable que rodea el núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxicodona o su sal farmacéuticamente aceptable;

- 35 en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a pacientes humanos para proporcionar un efecto analgésico de al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y proporcionar una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado estacionario a dichos pacientes.

- 40 71. El uso de una forma de administración de liberación sostenida que comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un material de liberación sostenida, en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a un paciente en una base de una vez al día, para proporcionar un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado estacionario a pacientes humanos; y proporcionar una proporción promedio C_{24}/C_{max} de oxicodona de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado estacionario a dichos pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de administración oral de liberación sostenida para una administración de una vez al día que comprende:
 - (a) un núcleo de la bicapa que comprende:
 - 5 (i) un capa de fármaco que comprende de 5 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma y al menos un hidrogel polimérico; y
 - (ii) un capa de desplazamiento que comprende un osmopolímero; y
 - (b) una pared semipermeable que rodea el núcleo de la bicapa con un paso dispuesto dentro de ésta para la liberación de dicha oxycodona o una sal farmacéutica de la misma;
- 10 en donde la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éste-éter; y
dicha oxycodona o su sal farmacéuticamente aceptable es el único fármaco en la forma de administración.
2. Una forma de administración oral de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha capa de desplazamiento además comprende un osmoagente, siendo seleccionado preferiblemente a partir del grupo que
15 consiste en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos.
3. Una forma de administración oral de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha forma de administración proporciona una velocidad de liberación *in vitro* de oxycodona o una sal farmacéutica de la misma, cuando se mide mediante el método de canasta USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso a un pH de
20 entre 1,6 y 7,2 a 37° C, de 0% a 40% en 1 hora, de 8% a 70% a las 4 horas, de 20% a 80% a las 8 horas, de 30% a 95% a las 12 horas, de 35% a 95% a las 18 horas, y mayor de 50% a las 24 horas.
4. Una forma de administración oral de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende de 5 a 500 mg.
5. Una forma de administración oral de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es el hidrocloreto de oxycodona.
- 25 6. Una forma de administración oral de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento del dolor, en donde la forma de administración proporciona un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas.
7. La forma de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la forma de un comprimido.
8. La forma de administración de la reivindicación 1 ó 2, en donde el osmopolímero incluye un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en un poli(óxido de alquileno) y una carboxialquilcelulosa.
30
9. La forma de administración de la reivindicación 2, en donde el osmo-agente se selecciona a partir del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.