



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotarârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **93-00878**

(22) Data de depozit: **25.11.1992**

(30) Prioritate: **27.11.1991 US 07/800,549;**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**30.11.1999** BOPI nr. **11/1999**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(61) Perfectionare la brevet:  
Nr.

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **US 92 / 10146 25.11.1992**

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 93/10765 10.06.1993**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 4861598; 4990341**

(71) Solicitant: **EUROCELTIQUE SA, NEW YORK, US;**

(73) Titular: **EUROCELTIQUE SA, NEW YORK, US;**

(72) Inventatori: **OSHLACK BENJAMIN, NEW YORK, US; CHASIN MARK, MANALPAN, US; MINOGUE JOHN JOSEPH, NEW YORK, US; KAIKO ROBERT FRANCIS, WESTON, US;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI, RO**

(54) **COMPOZIȚIE ORALĂ CU ELIBERARE CONTROLATĂ ȘI METODĂ DE TRATARE A UNUI PACIENT**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție orală, cu eliberare controlată, capabilă să asigure o concentrație maximă de oxycodonă în plasmă, care conține oxycodonă sau o sare a acesteia în cantitate de 10...160 mg încorporate cu un material de matrice, ales dintr-o matrice cu eliberare normală, o matrice cu eliberare controlată sau o matrice sferoidală pentru a prepara o formă de dozare cu eliberare controlată incluzând oxycodonă într-o matrice cu eliberare controlată, oxycodonă într-o matrice cu eliberare normală având o peliculă de acoperire care comandă eliberarea de oxycodonă, sau particule sferoidale având oxycodonă care sunt acoperite cu o peliculă care comandă eliberarea de oxycodonă, respectiva matrice cu eliberare controlată fiind aleasă dintr-un grup constând din cel puțin un polimer hidrofил sau hidrofob, între 1 și 80% în greutate, până la 60%, în greutate, din cel puțin o hidrocarbură substituită sau nesubstituită, digerabilă, având 8...50 atomi de carbon, până la

60%, în greutate, din cel puțin un glicol polialchilenic și orice amestecuri ale acestora. Un alt obiect al invenției este o metodă de tratare a unui pacient, care prevede o reducere substanțială a dozelor zilnice, necesare pentru a controla durerea la pacienți umani, prin administrarea, unui pacient uman, a unei formulări de doză orală cu eliberare controlată, la circa 12 h, respectiva formulare cu eliberare controlată cuprinzând de la circa 10 până la circa 160 mg oxycodonă sau o sare a acesteia pe baza sării de clorhidrat, care asigură o valoare medie a concentrației maxime de oxycodonă în plasmă de la circa 6 până la circa 240 ng/ml, de la o medie de circa 2 până la circa 4, 5 h după administrare și o valoare medie a concentrației minime de oxycodonă în plasmă de la circa 3 până la circa 120 ng, de la circa 10 până la circa 14 h, după administrare la fiecare 12 h, și o dozare repetată în condiții de stabilitate.

Revendicări: 10

Figuri: 5

RO 115112 B1



## RO 115112 B1

Invenția se referă la o compoziție orală cu eliberare controlată și metodă de tratare a unui pacient, utilizate în medicină.

Examinarea dozajelor zilnice de analgezice opioide, necesară pentru controlul durerii, sugerează că dozaje zilnice de aproximativ opt ori mai mult, sunt necesare pentru controlul durerii la aproximativ 90% din pacienți. Această proporție extraordinar de mare la dozajul corespunzător face ca în procedeul de titrare, să fie irosite resurse și, în special, timp și, de asemenea, lăsarea pacienților fără un control acceptabil al durerii, pentru o durată de timp, inacceptabil de lungă.

În cadrul dirijării durerii cu analgezice opioide, s-a observat de obicei și s-a raportat că există o variație considerabilă inter-individuală în răspuns, la o doză dată a unui medicament dat și de aceea apare o variabilitate considerabilă, printre pacienți, la dozajul de analgezice opioide, necesare pentru controlul durerii, fără efecte secundare inacceptabile. Aceasta necesită un efort considerabil din partea clinicienilor, în stabilirea dozei corespunzătoare la pacientul individual, prin utilizarea timpului în procedeul de titrare, ceea ce necesită o evaluare atentă atât a efectelor terapeutice, cât și a efectelor secundare, precum și ajustarea dozajului o perioadă de timp de mai multe zile și uneori, cu mult înainte ca dozajul corespunzător să fie determinat. *The American Pain Society's 3rd Edition of Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain* explică faptul că, "ne vom da seama că doza analgezică optimală variază în limite largi în rândul pacienților. Studii au arătat că, în teste, grupe de vârstă, există o enormă variabilitate în dozele de opioide necesare pentru a produce o alinare, chiar printre pacienții opioizi naivi, cu leziuni chirurgicale identice. Această mare variabilitate subliniază necesitatea de a scrie ordonanțe medicale analgezice, care includ previziunea de doze suplimentare și pentru utilizarea de bolusuri intravenoase și infuzii care să asigure o calmare rapidă a durerilor severe. Se va da pentru fiecare analgezic, o experimentare corespunzătoare prin titrarea dozei înainte de a se trece la un alt medicament".

Un tratament analgezic opioid, care în mod acceptabil controlează durerea în limite de dozaj zilnic substanțial limitat, va îmbunătăți astfel substanțial eficiența și calitatea tratamentului durerii.

Se cunoaște dinainte, din literatura în domeniu, că compozițiile cu eliberare controlată a analgezicelor opioide, cum ar fi, de exemplu, morfina, hidromorfona sau sărurile lor, ar putea fi preparate în matrice corespunzătoare. De exemplu **US 4,990,341** (Goldie) a fost așadar destinat pentru stabilirea prezentei invenții, descriind compozițiile de hidromorfonă în care gradul de dizolvare - in vitro - al formei de dozaj, când este măsurat prin Metoda Paddle USP, la 100 rot/min, într-un amestec tampon apos de 900 ml (la pH-ul cuprins între 1,6 și 7,2), la temperatura de 37°C, este cuprins între 12,5 și 42,5% (în greutate) de hidromorfoză eliberată după o oră, între 25 și 55% (în greutate) eliberate după 2 ore, între 45 și 75% (în greutate) eliberate după 2 h, între 45 și 75% (în greutate) eliberate după 4 h și între 55 și 85% (în greutate) eliberate după 6 h.

Compoziția orală cu eliberare controlată este capabilă să asigure o concentrație maximă de oxycodonă în plasmă, ca valoare medie, de 6...240 ng/ml, într-un interval mediu de 2...4,5 h după administrare, și o concentrație minimă în plasmă, ca valoare medie, de 3...120 ng/ml, într-un interval de 10...14 h, după o administrare repetată la fiecare 12 h, în condiții de regim stabilizat, forma de dozare cuprinde:

# RO 115112 B1

- oxicononă sau o sare a acesteia în cantitate de 10...160 mg încorporate cu un material de matrice, ales dintr-o matrice cu eliberare normală, o matrice cu eliberare controlată sau o matrice sferoidală pentru a prepara o formă de dozare cu eliberare controlată, această formă de dozare cu eliberare controlată incluzând oxicononă într-o matrice cu eliberare controlată, oxicononă într-o matrice cu eliberare normală, având o peliculă de acoperire care comandă eliberarea de oxicononă, sau particule sferoidale, având oxicononă care sunt acoperite cu o peliculă care comandă eliberarea de oxicononă, respectiva matrice cu eliberare controlată fiind aleasă dintr-un grup constând din cel puțin un polimer hidrofil sau hidrofob, între 1 și 80% în greutate, până la 60%, în greutate, din cel puțin o hidrocarbură substituită sau nesubstituită, digerabilă, având 8...50 atomi de carbon, până la 60%, în greutate, din cel puțin un glicol polialchilenic și orice amestecuri ale acestora; matricea cu eliberare controlată cuprinde o rășină acrilică; include și un excipient inert; pelicula de acoperire cuprinde un material insolubil în apă ales dintr-un grup care constă din șelac sau zeină, o celuloză insolubilă în apă sau un polimetacrilat; oxiconona sau o sare a oxicononei este dispersată în matricea cu eliberare controlată; matricea cu eliberare controlată cuprinde 5...25% în greutate rășină acrilică și 8...40% în greutate din cel puțin un alcool alifatic cu 12...36 atomi de carbon; particulele sferoidale menționate includ oxicononă și un agent care determină forma sferoidală; excipientul inert este lactoză; polimerul hidrofil este hidroxi-alchilceluloză. Metoda de tratare a unui pacient prevede o reducere substanțială a dozelor zilnice, necesare pentru a controla durerea la pacienți umani, prin administrarea unui pacient uman a unei formulări de doză orală cu eliberare controlată, la circa 12 h, respectiva formulare cu eliberare controlată cuprinzând de la circa 10 până la circa 160 mg oxicononă sau o sare a acesteia pe baza sării de clorhidrat care asigură o valoare medie a concentrației maxime de oxicononă în plasmă de la circa 6 până la circa 240 ng/ml, de la o medie de circa 2 până la circa 4, 5 h după administrare și o valoare medie a concentrației minime de oxicononă în plasmă de la circa 3 până la circa 120 ng de la circa 10 până la circa 14 h, după administrare la fiecare 12 h și o dozare repetată în condiții de stabilitate.

Invenția descrie o compoziție cu eliberare controlată, care are în mod substanțial o mai mică variație inter-individuală, referitor la doza de analgezie opioid necesară pentru controlul durerii, fără efecte secundare inacceptabile.

Invenția se referă la forme de dozare orale, solide, cu eliberare controlată, formele de dozare cuprinzând de la spre aproximativ 1 la aproximativ 40 mg de oxiconoză sau sarea acesteia într-o matrită în care gradul de dizolvare - *in vitro* - pentru forma de dozare, atunci când este măsurat prin metoda USP Paddle la 100 rot/min într-un amestec apos tampon conținând 900 ml (la pH cuprins între 1,6 și 7,2) la o temperatură de 37°C, este cuprins între 12,5 și 42,5% (în greutate) oxiconoză eliberată după o oră, între 25 și 56% (în greutate) oxicononă eliberată după 2 h, între 45 și 75% (în greutate) oxicononă eliberată după 4 h și între 55 și 85% (în greutate) oxicononă eliberată după 6 h, gradul de eliberare - *in vitro* - fiind în mod substanțial independent de pH, astfel că nivelul plasmei de vârf al oxicononei obținut *in vivo* - se produce între 2 și 4,5 h, după administrarea formei de dozare.

Metoda Paddle USP este metoda Paddle descrisă de exemplu în *US Pharmacopoeia XXII* (1990).

## RO 115112 B1

În prezenta specificație "independența substanțială a pH"-ului înseamnă că diferența, la orice timp dat, între cantitatea de oxicodonă eliberată la, de exemplu pH=1,6 și cantitatea eliberată la oricare altă valoare de pH, de exemplu la pH=7,2 (când este măsurată - *in vitro* - utilizându-se metoda Paddle USP la 100 rot/min, în 900 ml de soluție apoasă tampon) este de 10% (în greutate) sau mai mică. Cantitățile eliberate fiind, în toate cazurile, o medie a cel puțin trei experimente.

Prezenta descriere de invenție se referă, în continuare, la o metodă pentru reducerea substanțială a gradului de dozare zilnică, necesară controlului durerii, la aproximativ 90% din pacienți, cuprinzând administrarea unei formule de dozare orală, solidă cu eliberare controlată, cuprinzând de la aproximativ 10 până la aproximativ 10 mg de oxicodonă sau sarea acesteia, această formulă având în vedere o concentrație în plasmă maximă de oxicodonă, în medie de la aproximativ 6 la aproximativ 60 mg/ml, de la o medie de aproximativ 2 la aproximativ 4,5 h după administrare și o concentrație în plasmă minimă de oxicodonă, în medie de la aproximativ 3 până la aproximativ 30 mg/ml, de la o medie de aproximativ 10 la aproximativ 14 h după administrări repetate "q 12 h" (de exemplu la fiecare 12 h), în condiții de stabilitate.

Prezenta invenție se referă, în continuare, la o metodă pentru reducerea substanțială a gradului de dozare zilnică, necesar pentru controlul durerii în mod substanțial, la toți pacienții, cuprinzând administrarea unei formule de dozare, orale, solide, cu eliberare controlată, cuprinzând peste aproximativ 160 mg de oxicodonă sau sarea acesteia, această formulă prevăzând o concentrație în plasmă maximă, de oxicodonă. În medie de peste aproximativ 240 mg/ml de la o medie de peste aproximativ 2 la aproximativ 4,5 h după administrare și o concentrație în plasmă minimă de oxicodonă în medie de la peste aproximativ 120 mg/ml de la o medie de aproximativ 10 la aproximativ 14 h după repetarea "q 12 h" (de exemplu la fiecare 12 h) administrării în condiții de stabilitate.

Prezenta descriere de invenție se referă, în continuare, la formule de oxicodonă cu eliberare controlată, cuprinzând de la aproximativ 10 la aproximativ 40 mg de oxicodonă sau sarea acesteia, aceste formule prevăzând o concentrație în plasmă maximă de oxicodonă, în medie de la aproximativ 6 la aproximativ 60 mg/ml, de la o medie de aproximativ 2 la aproximativ 4,5 h după administrare și o concentrație în plasmă minimă, în medie de la aproximativ 3 la aproximativ 30 mg/ml de la aproximativ 10 la până la aproximativ 14 h, după repetarea administrării q 12 h în condiții de stabilitate.

Prezenta invenție prevede, în continuare, formule de oxicodoză cu eliberare controlată, care conțin peste aproximativ 160 mg de oxicodonă sau sarea acesteia, aceste formule prevăzând o concentrație în plasmă maximă, în medie, de oxicodonă de peste aproximativ 240 mg/ml, de la o medie de aproximativ 2 la aproximativ 4,5 h după administrare și concentrația în plasmă minimă, în medie de peste aproximativ 120 mg/ml de la aproximativ 10 la aproximativ 14 h, după repetarea administrării q 12 h, de la aproximativ 10 la aproximativ 14 h după repetarea administrării în condiții de stabilitate.

Următoarele desene ilustrează întruchipările prezentei invenții și aceasta nu înseamnă că sunt limitate în ceea ce privește scopul prezentei invenții, așa cum acesta este cuprins în revendicări.

-fig. 1 - 4 reprezentări grafice care arată curbele efectului în raport cu timpul pentru diferențele intensității durerii și calmarea durerii, pentru exemplul 17;

## RO 115112 B1

-fig. 5 reprezentare grafică care arată concentrația în plasmă de oxycodonă, în medie, pentru o formulă de 10 mg oxycodonă cu eliberare controlată, preparată în conformitate cu prezenta invenție și cu un studiu standard de referință.

În prezent, s-a descoperit în mod surprinzător, faptul că formulele de oxycodonă cu eliberare controlată, revendicate, pentru controlul acceptabil al durerii în limite substanțiale, sunt de aproximativ patru ori mai mult (de la 10 la 40 mg la fiecare 12 h, cu dozarea la aproximativ o oră) la aproximativ 90% din pacienți. Acesta este un contrast evident față de ordinul a opt ori mai mult necesar pentru aproximativ 80% din pacienții tratați în general cu analgezice opioide.

Utilizarea de la aproximativ 10 mg la aproximativ 40 mg de doze la 12 h de oxycodonă cu eliberare controlată, pentru controlul durerii la aproximativ 90% din pacienți în raport cu o mare varietate de doze din alte analgezice nu-agoniste, indicate pentru dureri moderate până la durerile severe, reprezintă un exemplu din caracteristicile unice ale prezentei invenții. Ar fi de asemenea de apreciat că, restul de 10% din pacienți ar fi dirijați cu succes prin tratament cu oxycodonă cu eliberare controlată administrată la 12 h, într-un interval de dozaj relativ limitat, în raport cu utilizarea altor analgezice similare. În mod substanțial, toți pacienții rămași în cele 10 procente care nu sunt dirijați către tratamentul cu oxycodonă cu eliberare controlată, cu 10 mg până la 40 mg la fiecare 12 h, ar fi conduși către utilizarea dozajelor mai mari decât 40 mg la fiecare 12 h până la 160 mg la fiecare 12 h, utilizând orice număr sau orice multiplu al acestuia referitor la concentrația formulei, cum ar fi de exemplu 10, 20, 40, 80, și 160 mg unități de dozare sau combinațiile acestora. În contrast cu aceasta, utilizarea altor analgezice similare, cum ar fi, de exemplu, morfina, ar necesita un interval mai mare de dozaj pentru a se dirija și procentul de 10% de pacienți rămași. De exemplu, dozele zilnice de echivalenți de morfină orală de ordinul a 1 g până la mai mult de 20 g, au fost, de asemenea, observate. În mod similar, intervale mai largi de dozaj de hidromorfoză orală ar fi, de asemenea, necesare.

Morfina care este considerată a fi prototipul analgezicului opioid, a fost formulată în formule cu eliberare controlată la intervale de 12 h (de exemplu tablete MS Contin, produs comercial convenabil de la Purdue Pharma L.P.). În ciuda faptului că atât formulele de oxycodonă, cu eliberare controlată, cât și cele conținând morfină cu eliberare controlată, administrate la intervale de 12 h, zi și noapte, posedă caracteristici farmacocinetice clinice calitativ comparabile, formulele de oxycodonă ale prezentei invenții revendicate, putând fi utilizate într-un interval de peste aproximativ 1/2 doză, așa cum s-a comparat cu formulele de morfină cu eliberare controlată, comercial corespunzătoare (cum ar fi, de exemplu, MS Contin) pentru controlul a 90% din pacienții cu dureri semnificative.

Studii cu doze repetate din formulele de oxycodonă cu eliberare controlată, administrate la fiecare 12 h, în comparație cu formulele cu oxycodonă orală cu eliberare imediată, administrate la fiecare 6 h la aceeași doză zilnică totală, au ca rezultat o extindere comparabilă a absorbției, ca și concentrații maxime și minime comparabile. Timpul de concentrație maximă se produce la aproximativ 2 - 4,5 h, după administrare orală a produsului cu eliberare controlată, comparativ cu aproximativ o oră pentru produsul cu eliberare imediată. Studii cu doze similare, repetate cu tablete MS Contin, în comparație cu produsele conținând morfină cu eliberare imediată au rezultate relativ

## RO 115112 B1

comparabile cu cele ale formulelor cu oxycodonă cu eliberare controlată, conform prezentei invenții.

185 Nu s-a observat nici o deviație substanțială de la paralelismul între curbele cu  
răspuns la doze pentru oxycodonă fie sub formă de formule de oxycodonă cu eliberare  
controlată conform prezentei invenții, fie ca produse conținând oxycodonă cu administrare  
parenterală sau forme orale cu eliberare imediată, în care au fost comparate, în  
190 termeni de studii, răspuns la doză și prin analize privind puterea analgezică. Beaver și  
colaboratori "*Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine*".  
Pharmacol. And Exp. Ther., Vol. 207, No. 1, pp. 101 - 108, raportează scăderea  
răspunsului la doză pentru oxycodona parenterală, în comparație cu morfina parenterală  
și scăderile răspunsului la doză, comparabil pentru oxycodona orală în comparație cu  
oxycodona parenterală.

195 Într-o revedere a studiilor, răspuns la doză și a analizelor analgezicelor relative ale  
analgezicelor opioide, nu-agoniste, care includ oxycodona, morfina, hidromorfona,  
lervorfanolul, metadona, meperidina, heroina, acestea toate arată că nu există nici o  
deviație semnificativă de la paralelismul relațiilor dintre răspunsul lor la doze. Aceasta  
este bine stabilită, încât a devenit o prevedere subliniată, în principal, pentru factorii unei  
200 puteri analgezice relative și proporțiile de dozaj, care sunt în mod obișnuit utilizate atunci  
când pacienții sunt trecuți de la un analgezic nu - agonist la un altul, în ceea ce privește  
dozajul acestuia dintâi. În afară de cazul în care curbele de răspuns la doze sunt paralele,  
factorii de conversiune nu vor fi valizi în traversarea unei serii largi de dozaje care sunt  
cuprinse atunci când se substituie un medicament, cu un alt medicament.

205 Semnificația clinică prevăzută prin formulele de oxycodonă cu eliberare controlată,  
conform prezentei invenții, la un interval de dozaj de la aproximativ 10 până la aproximativ  
40 mg la fiecare 12 h, pentru o dirijare acceptabilă a durerii la aproximativ 90% din  
pacienții cu dureri moderate până la dureri severe, așa cum s-a comparat cu alte  
analgezice opioide, care necesită de aproximativ două ori intervalul de dozaj, prevăzut  
210 pentru cea mai eficientă și cea mai umană metodă de dirijare a tratamentului durerii,  
care necesită doze repetate. Expertiza și timpul medicilor și asistentelor medicale, ca și  
durata unei dureri inacceptabile pentru pacienții care trebuie să o suporte în timpul  
procesului de titrare a analgezicilor opioide, se reduc substanțial, prin eficiența formulelor  
de oxycodonă cu eliberare controlată, conform prezentei invenții.

215 Mai mult decât atât, este semnificativ din punct de vedere clinic, că o doză de  
aproximativ 60 mg de produs conținând oxycodonă cu eliberare controlată, administrată  
în fiecare 12 h, asigură o dirijare a calmării durerii, acceptabilă, de exemplu, la  
aproximativ 95% din pacienți cu dureri severe sau moderate și cu o doză de aproximativ  
220 160 mg de produs conținând oxycodonă cu eliberare controlată, administrată la fiecare  
12 h, va asigura o dirijare a calmării durerii acceptabilă, de exemplu la aproximativ toți  
pacienții cu dureri moderate până la dureri severe.

225 În vederea obținerii unei forme de dozare a medicamentului cu eliberare controlată  
la un efect terapeutic de cel puțin la un interval de 12 h, se utilizează de obicei în  
domeniul farmaceutic, producerea unei formule care determină un nivel plasmatic de vârf  
al medicamentului, între aproximativ 4 și 6 h de la administrare (în studiu pentru o  
singură doză).

## RO 115112 B1

Inventatorii de față au descoperit în mod surprinzător că, în cazul oxycodonei, un nivel plasmatic de vârf cuprins între 2, 4 și 5 h de la administrare, dă cel puțin, timp de 12 h, o ameliorare a durerii și mult mai surprinzător, că ameliorarea durerii obținută cu o astfel de formulă este mai mare decât cea obținută cu o astfel de formulă care dă nivele plasmatice de vârf (de oxycodonă), într-o perioadă normală, de peste 2 h de la administrare. 230

Un alt avantaj al prezentei compoziții care eliberează oxycodona la acel grad care este substanțial independent la pH-ul respectiv, este acela că se evită ca doza să scadă după administrare orală. Cu alte cuvinte, oxycodona este eliberată eventual prin tractul gastro-intestinal. 235

Forma de dozare orală prezentă, poate fi prezentată ca, de exemplu, sub formă de granule, sferoide sau pelete, în capsule sau în orice alte forme solide convenabile. De preferință, totuși, forma de dozare orală este tableta.

Forma de dozare orală prezentă conține de preferință între 1 și 500 mg, mult mai special între 10 și 160 mg de clorhidrat de oxycodonă. Alternativ, forma de dozare poate conține cantități echivalente molare de alte săruri de oxycodonă sau de oxycodonă de bază. 240

Matrița prezentă poate fi orice matriță care permite dizolvarea *in vitro* a unor cantități de oxycodonă în limite apropiate necesare și care eliberează oxycodona într-o manieră independentă de pH. De preferință, matrița este o matriță cu eliberare controlată, așadar, matrițele cu eliberare normală având un înveliș care controlează eliberarea medicamentului care trebuie să fie utilizat. Materialele convenabile pentru incluziune într-o matriță cu eliberare controlată, sunt următoarele: 245

(a) Polimeri hidrofilici, cum ar fi de exemplu gumele, eterii de celuloză, rezinele acrilice și materiale derivate de la proteine. Dintre acești polimeri, eterii de celuloză, în special, hidroxialchilcelulozele și carboxilachilcelulozele sunt preferate. Forma de dozare orală poate să conțină între 1 și 80% (în greutate) din cel puțin un polimer hidrofilic sau un polimer hidrofobic. 250

(b) Hidrocarburi substituie sau nesubstituie în special C<sub>12</sub> - C<sub>40</sub>, C<sub>8</sub> - C<sub>50</sub>, cu catenă lungă, digestibile, cum ar fi de exemplu acizii grași, alcoolii grași, gliceril esterii acizilor grași, uleiurile minerale și uleiurile vegetale și cerurile. Hidrocarburile având punctul de topire între 25 și 90°C, sunt preferate. Dintre aceste materiale hidrocarbonate cu catenă lungă, se preferă alcoolii grași (alifatici). Forma de dozare orală poate să conțină peste 60% (în greutate) din cel puțin o hidrocarbură cu catenă lungă, digestibilă. 255 260

(c) Poloalchilen glicoli. Forma de dozare orală poate să conțină peste 60% (în greutate) din cel puțin un polialchilen glicol.

O matriță convenabilă, în special, cuprinde cel puțin o hidroxialchil celuloză solubilă în apă, la cel puțin un alcool alifatic de preferință C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub> de preferință C<sub>14</sub> - C<sub>22</sub> și opțional cel puțin un polialchilen glicol. 265

Ca cel puțin o hidroxialchil celuloză, se preferă o hidroxi (C<sub>1</sub> la C<sub>6</sub>) alchil celuloză, cum ar fi, de exemplu, hidroxipropil celuloza, hidroxipropilmetilceluloza și, în special, hidroxietil celuloza. Cantitatea din cel puțin o hidroxialchil celuloză, în prezenta formă de dozare orală, va fi determinată, între altele, prin proporție necesară, precisă de oxycodonă eliberată. Cu toate acestea, este de preferat ca doza din forma orală să 270

## RO 115112 B1

conține între 5 și 25% în special între 6,15 și 15% (în greutate) din cel puțin o hidroxiialchil celuloză.

275 Alcoolul alifatic, care poate fi utilizat, este, de exemplu, lauril alcoolul, miristil alcoolul sau stearyl alcoolul. În special, conform întrucupărilor preferate ale prezentei descrieri de invenție, formele de dozare orale prezentate cu testele acestea, ca cel puțin un alcool alifatic se utilizează de exemplu alcoolul cetilic sau alcoolul cetostearilic. Cântărea de cel puțin un alcool alifatic în forma de dozare orală prezentă va fi determinată, ca mai sus, prin proporție precisă oxiconă eliberată, necesară. Aceasta va depinde așadar, de faptul că, dacă cel puțin un glicol polialchilenic este prezent sau absent în această formă de dozare orală. În cazul absenței a cel puțin unui glicol polialchilenic, forma de dozare prezentă conține de preferință între 20 și 50% (în greutate) din cel puțin un alcool alifatic. Când cel puțin un glicol polialchilenic este prezent în forma de dozare orală, atunci greutatea combinată dintre cel puțin un alcool alifatic și cel puțin un glicol polialchilenic, constituie de preferință între 20 și 50% (în greutate) din dozajul total.

280 Într-o întrucupare preferată, compoziția cu eliberare controlată, cuprinde de la aproximativ 5 la aproximativ 25% de rezină acrilică și de la aproximativ 8 la aproximativ 40% în greutate de alcool alifatic, raportat la greutatea formei de dozare totală. Rezina acrilică preferată în special cuprinde "Eudragit" RS PM.

290 În forma de dozare prezentă, preferată, raportul dintre, de exemplu cel puțin o celuloză hidroxiialchilică sau o rezină acrilică și cel puțin un alcool alifatic sau un glicol polialchilenic se determină, într-o măsură considerabilă, ca proporție eliberată de oxiconă din formula respectivă. Raportul dintre cel puțin un alcool alifatic și un glicol polialchilenic este de 1:2, de preferință 1:4, cu un raport cuprins între 1:3 și 1:4, acesta din urmă fiind preferat în special.

300 Cel puțin un glicol polialchilenic, de exemplu polipropilen glicolul sau polietilen glicolul este preferat. Numărul greutății moleculare medii din cel puțin un glicol polialchilenic este de preferință cuprins între 1000 și 15000 în special între 1500 și 12000.

O altă matrită convenabilă cu eliberare controlată ar conține o alchilceluloză (în special etil celuloza) un alcool alifatic care conține de la 12 la 36 atomi de carbon și opțional, polialchilen glicolul.

305 În plus, față de ingredientele de mai sus, o matrită cu eliberare controlată poate conține, de asemenea, cantități convenabile de alte materiale, cum ar fi, de exemplu, diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de granulare, coloranți, aromatizanți, și glidanți care sunt convenabili în domeniul farmaceutic.

310 Ca o alternativă pentru o matrită cu eliberare controlată, prezenta matrită poate fi o matrită normală, în ceea ce privește eliberarea substanței active, având un înveliș care controlează eliberarea medicamentului. Ca o întrucupare, în special, preferată a prezentei invenții, prezenta formă de dozare cuprinde formațiuni sferoide acoperite cu un film, care conțin ingredientul activ și un agent de sferonizare insolubil în apă. Termenul sferoid este cunoscut în domeniul farmaceutic și mediu granulei sferice, are un diametru cuprins între 0,5 milimetri și 2,3 milimetri, în special între 0,5 și 2 mm.

315 Agentul de sferonizare poate fi orice material acceptabil din punct de vedere farmaceutic, la un loc cu un ingredient activ, care poate fi sferonizat pentru a forma sferoide. Se preferă astfel, celuloza cristalină.



## RO 115112 B1

O celuloză microcristalină convenabilă este, de exemplu, materialul comercializat sub denumirea de Avicel PH 101. Conform unui aspect preferat al prezentei invenții, sferoidale acoperite de filon conțin între 70 și 99% (în greutate), în special între 80 și 95% (în greutate), din agentul de sferonizare, în special din celuloza microcristalină. 320

În plus față de ingredientul activ și față de agentul de sferonizare, aceste sferoide mai pot conține un liant. Ca lianți convenabili, cum ar fi, de exemplu, agenții cu viscozitate scăzută, polimerii solubili în apă care se pot utiliza fiind cunoscuți bine în cadrul tehnologiei farmaceutice. Cu toate acestea, alchil celuloza hidroxilică cu un număr scăzut de atomi de carbon solubilă în apă, cum ar fi de exemplu, hidroxi propil celuloza, este în special preferată. Adițional (sau alternativ), sferoidele pot conține un polimer insolubil în apă, în special, un polimer acrilic, un copolimer acrilic cum ar fi de exemplu copolimerul acid metacrilic - acrilat de etil sau etil celuloza. Sferoidele sunt preferate a fi acoperite de film cu ajutorul unui material care permite eliberarea oxycodonei (sau a sării de oxycodonă) într-un grad controlat în mediul apos. Învelișul sub formă de film este ales astfel ca să se obțină, în combinație cu alte ingrediente, o proporție de substanță eliberată - in vitro -, așa, cum s-a menționat mai înainte (între 12,5 și 42,5% (în greutate), cu eliberare după o oră etc.). Filmul de acoperire va include în general un material insolubil în apă, cum ar fi, de exemplu, 335

- (a) o ceară, fie singură sau în amestec cu un alcool gras,
- (b) chellac sau zein,
- (c) celuloză insolubilă în apă, în special etil celuloză,
- (d) un polimetacrilat, în special Eudragit,

De preferință, filmul de acoperire conține un amestec dintr-un material insolubil în apă și dintr-un material solubil în apă. Proporția de material insolubil în apă și de material solubil în apă este determinată prin, printre alți factori, de gradul de eliberare necesar și caracteristicile de solubilitate ale materialului selectat. 340

Materialul solubil în apă poate fi, de exemplu, polivinilpirolidonă sau, care este preferată, celuloza solubilă în apă, în special hidroxipropilmetil celuloză. 345

Combinatii convenabile de materiale insolubile în apă și de materiale solubile în apă pentru filmul de acoperire, includ de exemplu shellacul și polivinilpirolidona sau, care este preferat, etil celuloza și hidroxipropilmetil celuloza.

În vederea facilității preparării unei forme de dozare orale, solide, cu eliberare controlată, conform prezentei descrieri de invenție, se face referire conform unui alt aspect al prezentei invenții, la procedeul de preparare a unei forme de dozare orale, solide, cu eliberare controlată, conform prezentei descrieri de invenție, cuprinzând încorporarea hidromorfonei sau a sării acesteia, într-o matrită cu eliberare controlată. Încorporarea în matrită poate fi efectuată, de exemplu, prin 350

(a) formarea de granule care conțin cel puțin celuloza hidroxialchilică solubilă în apă și oxycodona sau sarea de oxycodonă, 355

(b) amestecarea de hidroxialchil celuloză care conține granule cu cel puțin un alcool alifatic având de la 12 la 36 atomi de carbon ( $C_{12} - C_{36}$ ), și

(c) opțional, cuprinzând faza de comprimare și formare a granulelor. De preferință, granulele sunt formate prin granulare umedă utilizând amestecul format din hidroxialchil celuloză și oxycodonă, cu apă. Într-o întruchipare preferată în special al acestui procedeu, cantitatea de apă adăugată în timpul fazei de granulare umedă, este 360

# RO 115112 B1

de preferință cuprinsă între 1,5 și 5 ori, în special între 1,75 și 3,5 ori mai mult față de greutatea uscată a oxycodonei.

365 Forma de dozare orală, solidă, cu eliberare controlată, prezentă poate fi așadar preparată sub formă de sferoide cu film de acoperire, prin,

(a) amestecarea unui amestec format din oxycodonă sau sarea de oxycodonă și a unui agent de sferonizare insolubil în apă,

(b) extrudarea amestecului obținut prin amestecare, pentru a da un extrudat,

370 (c) sferonizarea extrudatului până ce se formează sferoidele și

(d) acoperirea sferoidelor cu filmul de acoperire.

Prezenta formă de dozare, orală, solidă, cu eliberare controlată și procedeul pentru prepararea acesteia, vor fi descrise în continuare.

Se dau, mai jos, exemplele de realizare a compoziției:

375 **Exemplul 1** *Tablete de 30 miligrame, oxycodonă. HCl cu eliberare controlată*  
*Prepararea apoasă*

380 Cantitățile necesare de clorhidrat de oxycodonă, lactoză uscată, prin pulverizare și Eudragit RS PM, sunt transformate într-un omogenizator de dimensiuni corespunzătoare și se omogenizează timp de aproximativ 5 min. În timp ce aceste pulverizări sunt amestecate, amestecul este granulat cu apă în cantitate suficientă pentru a se produce o masă granulară umedă. Granulele sunt apoi uscate într-un uscător cu pat fluid, la temperatura de 60°C și apoi sunt trecute printr-o sită de 8-meshi. După aceea, granulele sunt reuscate și trecute printr-un ecran de 12 meshi. Cantitatea necesară de alcool stearilic este topită la o temperatură de aproximativ 60 - 70°C și, în  
385 timp ce granulele sunt amestecate, se adaugă alcool stearilic topit. Granulele calde sunt apoi returnate în omogenizator.

390 Granulele acoperite sunt îndepărtate din omogenizator și lăsate să se răcească. Granulele sunt apoi trecute printr-o sită de 12-meshi. Granulatul este apoi lubrifiat prin amestecarea unei cantități necesare de talc și stearat de magneziu într-un omogenizator corespunzător. Tabletele sunt comprimate apoi ca având o greutate de 375 mg, cu ajutorul unei mașini de tabletat corespunzătoare. Formula pentru aceste tablete, din exemplul numărul 1, este menționată în tabelul 1 de mai jos:

Tabelul 1

395 *Formula tabletelor de oxycodonă HCl de 30 mg*

Componentul	mg/tablete	% (în greutate)
Clorhidrat de oxycodonă	30,0	8
Lactoză (uscată prin pulverizare)	213,75	57
Eudragit * RS PM	45,0	12
400 Apă purificată	q.s. *	-
Stearil alcool	75,0	20
Talc	7,5	2
Stearat de magneziu	3,75	1
TOTAL:	375,0	100

405 \* utilizat la preparare și rămas în produsul finit numai ca o cantitate reziduală.

# RO 115112 B1

Tabletele din exemplul 1 sunt apoi testate pentru dizolvare, prin metode USP (metode cu plasă), la temperatura de 37°C, 100 RPM, în prima oră cu 700 mililitri de fluid gastric la o valoare de pH de 1,2, apoi se schimbă la 900 mililitri la 7,5.

410

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos:

*Tabelul 2*

*Dizolvarea tabletelor de 30 mg oxicononă cu eliberare controlată*

415

Timpul	Oxicononă dizolvate
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

420

425

**Exemplul 2.** *Tablete de oxicononă HCl de 10 mg cu eliberare controlată.*

*Preparare organică*

Cantitățile necesare de clorhidrat de oxicononă și lactoză uscată prin pulverizare, sunt transferate într-un omogenizator de dimensiuni corespunzătoare și se amestecă timp de aproximativ 6 minute. Aproximativ 40% din pulverea de Eudragit \* RS PM necesară, este dispersată în etanol. În timp ce pulverile sunt amestecate, pulvurile sunt granulate cu dispersare și amestecare continuă până ce masa granulară umedă este formată. Se adaugă adițional etanol dacă este necesar să se atingă punctul final de granulare. Granularea este transferată în uscătorul cu pat fluid, unde granulele sunt uscate la temperatura de 30°C și acestea sunt apoi trecute prin sita de 12 meshi. Cantitatea necesară de alcool stearilic este topită la temperatura de aproximativ 60 - 70°C. Granulele calde sunt returnate în omogenizator. În timp ce se omogenizează, se adaugă alcoolul stearilic topit. Granulele acoperite sunt îndepărtate din omogenizator și sunt lăsate apoi să se răcească. Urmează apoi trecerea acestor granule prin sita de 12 meshi.

430

435

440

Apoi, granulatul este lubrifiat prin amestecarea cantităților necesare de talc și stearat de magneziu, într-un omogenizator corespunzător. Granulatul este apoi comprimat în tablete de 125 mg, cu ajutorul unei mașini de tabletat corespunzătoare. Formula pentru tabletele din exemplul 2 (oxicononă cu eliberare controlată, de 10 miligrame) este prezentată în tabelul 3 următor:

445

# RO 115112 B1

Tabelul 3

Formula de Oxicononă. HCl tablete a 10 mg cu eliberare controlată

Componentul	Mg/tabletă	Procente(în greut.)
Clorhidrat de oxicononă	10,00	8
Lactoză (uscarea prin pulverizare)	71,25	57
Eudragit * RS PM	15,00	12
Etanol	q.s.*	-
Apă purificată	q.s.*	-
Alcool stearilic	25,00	20
Talc	2,50	2
Stearat de magneziu	1,25	1
Total:	125,0 mg	100

În acest tabel, \* reprezintă utilizarea numai la preparare și rămânerea în produsul finit numai o cantitate reziduală.

Tabletele din exemplul 2 sunt testate pentru dizolvare prin Metoda USP (metoda cu plasă) la temperatura de 37°C, la 100 RPM, în prima oră cu 700 mililitri lichid gastric simulat (la o valoare de pH de 1,2) și apoi se schimbă la 900 mililitri, la o valoare de pH de 7,5.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 4 care urmează:

Tabelul 4

Dizolvarea tabletelor de 10 mg oxicononă cu eliberare controlată.

Ora	Procente dizolvate
1	35,9
2	47,7
4	58,5
8	67,7
12	74,5
18	76,9
24	81,2

**Exemplele 3-4.** Tabletele de 10 mg și 20 mg oxicononă cu eliberare controlată (Preparare apoasă).

Eudragitul \* RS 30 D și Triacetinul \* sunt combinate, în timp ce sunt trecute prin sita de 60 meshi și se amestecă apoi sub un efort slab de forfecare, timp de aproximativ 5 min sau până se observă o dispersare uniformă.

Apoi, cantități convenabile de Oxicononă clorhidrat, lactoză și povidonă sunt aduse într-un uscător/granulator cu pat fluidizat într-un recipient (FBD) și suspensia este apoi pulverizată peste pulberea din patul fluidizat. După pulverizare, masa granulară este

# RO 115112 B1

trecută prin sita de 12 meshi, dacă este necesar pentru reducerea aglomerărilor de masă. Masa granulară uscată este plasată apoi într-un omogenizator.

Între timp, cantitatea necesară de alcool stearilic este topită la o temperatură de aproximativ 70°C. Alcoolul stearilic topit este încorporat în masa granulară, în timpul omogenizării. Granulele cerate sunt transferate apoi în uscătorul/granulatorul în pat fluidizat sau în cuve și se lasă să se răcească la temperatura camerei sau la o temperatură mai scăzută. Granulele răcite sunt apoi trecute prin sită de 12 meshi. După aceea, granulele cerate sunt plasate în omogenizator/mixer și sunt lubrifiate cu cantitățile necesare de talc și de stearat de magneziu timp de aproximativ 3 min și apoi granulatul este comprimat în tablete de 125 mg cu ajutorul unei mașini de tabletat corespunzătoare.

Formula pentru tabletele din exemplul 3 este prezentată în tabelul 5 de mai jos:

*Tabelul 5*

*Formula tabletelor de la mg oxicononă cu eliberare controlată*

Componentul	Mg/Tabletă	% (în greutate)
Clorhidrat de oxicononă	10,0	8,0
Lactoză (uscarea pulverizată)	69,25	55,4
Povidonă	5,0	4,0
Eudragit * RS 30D (solide)	10,0	8
Triacetin*	2	1,6
Alcool stearilic	25	20
Talc	2,5	2
Stearat de magneziu	1,25	1
Total:	125,0	100,0

În care\* reprezintă aproximativ 33,33 mg Eudragit \* RS 30D dispersie apoasă care este echivalentă la 10 mg de Eudragit \* RS 30 D substanță uscată.

Tabletele din exemplul 3 sunt apoi testate pentru dizolvare prin Metoda (metoda cu plasă) USP la temperatura de 37°C la 100 RPM în prima oră 700 ml de fluid gastric simulat la pH 1,2, apoi schimbat la 900 mililitri la o valoare de pH de 7,5. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6 următor:

*Tabelul 6*

*Dizolvarea Oxicononei sub formă de tablete de 10 mg cu eliberare controlată.*

Ora	%Oxiconona dizolvată
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

# RO 115112 B1

Formula pentru tabletele din exemplul 4 este prezentată mai jos în tabelul 7:

530

Tabelul 7

Formula pentru tablete de 20 mg oxicononă cu eliberare controlată

535

540

Componentul	Mg/Tabletă
Clorhidrat de oxicononă	20,0
Lactoză (uscată prin pulverizare)	59,25
Povidonă	5,0
Eudragit * RS 30D (solide)	10,0*
Triacetin*	2,0
Alcool stearilic	25,0
Talc	2,5
Stearat de magneziu	1,25

545

Tabletele din exemplul 4 sunt apoi testate pentru dizolvare prin metoda USP Maket (cu placă) la temperatura de 37°C la 100 RPM, în prima oră 700 ml de fluid gastric simulat la o valoare de pH de 1,2 și apoi se schimbă până la 900 de ml la o valoare de pH de 7,5. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 8 de mai jos:

Tabelul 8

Dizolvarea tabletelor de 20 mg oxicononă cu eliberare controlată

550

555

Ora	% Oxicononă dizolvată
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

## Exemplele 5-6

560

În exemplul 5, tabletele conținând clorhidrat de oxicononă 30 mg cu eliberare controlată, sunt preparate conform procedurii menționat în exemplul 1.

În exemplul 6, tabletele de clorhidrat de oxicononă de 10 mg cu eliberare controlată sunt preparate conform procedurii menționat în exemplul 2.

565

Apoi, studiile de dizolvare ale tabletelor din exemplul 5 și exemplul 6 sunt conduse la diferite nivele de pH, și anume la valori de pH de 1,3; 4,56; 6,88 și 7,5.

# RO 115112 B1

Rezultatele sunt menționate în tabelul 9 și în tabelul 10 de mai jos:

Tabelul 9 - Exemplul 5

570

*Procentajul de Oxicononă clorhidrică.  
Tablete de 30 mg dizolvate într-un timp suplimentar*

pH	1	2	4	8	12	18	24
1,3	29,5	43,7	61,80	78,9	91,0	97,0	97,1
4,56	34,4	49,1	66,4	82,0	95,6	99,4	101,1
6,88	33,8	47,1	64,4	81,9	92,8	100,5	105,0
7,5	27,0	38,6	53,5	70,0	81,8	89,7	96,6

575

Tabelul 10 Exemplul 6

580

*Procentajul de oxocodonă clorhidrat.  
Tablete de 10 mg dizolvate într-un timp suplimentar.*

pH	1	2	4	8	12	18	24
1,3	25,9	41,5	58,5	73,5	85,3	90,7	94,2
4,56	37,8	44,2	59,4	78,6	88,2	91,2	93,7
6,88	34,7	45,2	60,0	75,5	81,4	90,3	93,9
7,5	33,2	40,1	51,5	66,3	75,2	81,7	86,8

585

590

**Exemplele 7-12.** În exemplele 7-12, 4 mg și 10 mg de tablete de clorhidrat de oxicononă sunt preparate conform formulelor și metodelor menționate în **US 4,990, 341**.

În exemplul 7, 10 g de clorhidrat de oxicononă sunt amestecate cu 417,5 g de monohidrat de lactoză pentru granulare umedă, după care se amestecă cu 100 g de hidroxietil celuloză și granulele sunt sitate printr-o sită de 12 meshi. Granulele sunt apoi uscate pe un uscător în pat fluidizat la temperatura de 50°C și apoi sunt sitate printr-o sită de 16 meshi.

595

Cantitatea de 300 g de alcool octostearilic topit, se adaugă la granulele calde care conțin oxicononă și toate se amestecă din nou la un loc deodată. Amestecul este lăsat să se răcească la aer, se regranulează și se sitează printr-o sită de 16 meshi.

600

Cantitatea de 15 g de talc purificat împreună cu 7,5 g de stearat de magneziu se adaugă apoi și se amestecă cu granulele. Granulele sunt apoi comprimate în tablete.

Exemplul 8 este preparat în aceeași manieră ca în exemplul 7; cu toate acestea, formula include 10 mg de oxicononă clorhidrică per tabletă. Formulele din exemplele 7 și 8 sunt prezentate în tabelele 11 și respectiv 12.

605

# RO 115112 B1

Tabelul 11

Formula din exemplul 7

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
610 Clorhidratul de oxycodonă	4,0	10,0
Lactoza monohidrat	167,0	417,0
Hidroxietylceluloză	40,0	100,0
Alcoolul cetostearilic	120,0	300,0
Talc purificat	6,0	15,0
615 Stearat de magneziu	3,0	7,5

Tabelul 12

Formula din exemplul 8

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
620 Clorhidratul de oxycodonă	10,0	25,0
Lactoza monohidrat	167,0	417,0
Hidroxietylceluloză	40,0	100,0
Alcoolul cetostearilic	120,0	300,0
Talc	6,0	15,0
625 Stearat de magneziu	3,0	7,5

La exemplul 9 - 4 mg de oxycodonă clorhidrică sub formă de tablete cu eliberare controlată, sunt preparate conform formulei cu excipient citată în exemplul 2, în **US 4,990,341**. Metoda de preparare este aceeași cu cea menționată în exemplul 7 și în exemplul 8 de mai înainte. Exemplul 10 este preparat conform exemplului 9, cu excepția faptului că se includ per tabletă 10 mg de clorhidrat de oxycodonă. Formulele din exemplele 9 și 10 sunt prezentate în tabelele 13 și respectiv 14.

Tabelul 13

Formula din exemplul 9

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
635 Clorhidratul de oxycodonă	4,0	10,0
Lactoză anhidră	167,0	417,5
Hidroxietylceluloză	30,0	75,0
Alcool cetostearilic	90,0	225,0
640 Talc	6,0	15,0
Stearat de magneziu	3,0	7,5



# RO 115112 B1

Tabelul 14

Formula din exemplul 14

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
Clorhidrat de oxycodonă	10,0	25,0
Lactoză hidratată	167,0	417,0
Hidroxietilceluloză	30,0	75,0
Alcool cetostearilic	90,0	225,0
Talc	6,0	15,0
Stearat de magneziu	3,0	7,5

În exemplul 11, tabletele de oxycodonă a 4 mg, cu eliberare controlată sunt preparate cu același excipient din formula citată în exemplul 3, conform **US 4,990,341**.

Clorhidratul de oxycodonă (32,0 g), cu hidroxietil de celuloză (80,0 g) și copolimer acid metacrilic (240,0 g, Eudragit \* L-100 - 55) și granulele sunt apoi citate printr-o sită de 12 meshi. Granulele sunt apoi uscate într-un uscător în pat fluidizat la temperatura de 50°C și apoi sunt trecute printr-o sită de 16 meshi.

Oxycodona sub formă de granule calde se amestecă cu alcoolul cetostearilic topit (240,0 g) și cantitatea totală este amestecată deodată. Amestecul este lăsat apoi să se răcească la aer, după care este regranulat și sitat printr-o sită de 16 meshi. Granulele sunt apoi comprimate în tablete.

Exemplul 12 este preparat de o manieră identică cu cea din exemplul 11, cu excepția faptului că pentru fiecare tabletă sunt incluse 10 mg de clorhidrat de oxycodonă. Formulele din exemplele 11 și 12 sunt prezentate în tabelul 15 și respectiv 16.

Tabelul 15

Formula din exemplul 11

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
Clorhidrat de oxycodonă	4,0	32,0
Monohidrat de lactoză	30,0	240,5
Hidroxietilceluloză	10,0	80,0
Copolimerul acidului metacrilic	30,0	240,0
Alcool cetostearilic	30,0	240,0

Tabelul 16

Formula din exemplul 12

Ingredientul	mg/tabletă	g/serie
Clorhidrat de oxycodonă	10,0	80,0
Lactoză monohidrat	30,0	240,5
Hidroxietilceluloză	10,0	80,0
Copolimerul de acid metacrilic	30,0	240,0
Alcool cetostearilic	30,0	240,0

# RO 115112 B1

În continuare au fost efectuate studii privind dizolvarea tabletelor din exemplele 7-12 aceste studii fiind conduse conform metodei USP (metoda cu plasă) așa cum s-a descris în U.S. Pharmacopoeia XXII (1990). Viteza utilizată este de 100 rotații pe minut mediul fiind fluidul gastric simulat pentru prima oră, urmând apoi fluidul intestinal simulat la o temperatură de 37°C. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 17.

Tabelul 17

Studii de dizolvare din exemplele 7-12

Timpul (ore)	% Oxicononă dizolvată					
	Ex.7	Ex.8	Ex.9	Ex.10	Ex.11	Ex.12
1	23,3	25,5	28,1	29,3	31,3	40,0
2	35,6	37,5	41,5	43,2	44,9	55,6
4	52,9	56,4	61,2	63,5	62,1	74,2
8	75,3	97,2	83,7	88,0	82,0	93,9
12	90,7	94,5	95,2	100,0	91,4	100,0

S-au executat teste chimice și anume studiile de biodisponibilitate încrucișate randomizate au fost conduse, utilizându-se formula din exemplul 2 (preparare organică) și exemplul 3 (preparare apoasă).

În exemplul 13, studiul pe o doză unică cu alimentare solidă a fost efectuat pe 24 de subiecți cu tablete de oxicononă preparate conform exemplului 3.

În exemplul 14, studiul de evaluare a fost efectuat pe 23 de subiecți, după 12 h cu tablete de oxicononă preparate conform exemplului 2 și comparate cu o soluție conținând 5 mg de oxicononă cu eliberare imediată.

În exemplul 15, studiul pe o singură doză a fost efectuat pe 22 de subiecți, utilizându-se tablete de oxicononă preparate conform exemplului 3 și comparate cu o soluție conținând 20 mg de oxicononă, cu eliberare imediată.

În exemplul 16, un studiu pe o singură doză la 12 subiecți a fost efectuat utilizându-se 3 x 10 mg tablete de oxicononă preparate conform exemplului 3 și comparate cu o soluție conținând 30 mg de oxicononă cu eliberare imediată.

Rezultatele din exemplele 13 - 16 sunt prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18

Exemplul	Dozaj	AUC mg/ml	C <sub>max</sub> mg/ml	T <sub>max</sub> ora
13	10 mg CR solid	63	6,1	3,8
	10 mg CR alimentare	68	7,1	3,6
14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
15	20 mg IR	188	40	1,4
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR arată că soluția de oxicononă este cu eliberare imediată.

CR arată că tabletele sunt cu eliberare controlată.

## RO 115112 B1

**Studii clinice** În exemplele 17, studiile pe o doză unică, studiile de dublu orb și studiul randomizat se determină în ceea ce privește eficacitatea analgezică relativă, acceptabilitatea și durata relativă a acțiunii la administrarea orală a tabletelor de oxiconă conținând 10, 20 și 30 mg, preparate conform descrierii din prezenta invenție (CR OXY), comparate cu formula de oxiconă a 15 mg cu eliberare imediată (IR OXY), cu tabletele de 10 mg oxiconă cu eliberare imediată în combinație cu acetominophenul de 65+ mg (IR OXY/ARAP) și placebo, la 180 de pacienți cu dureri după intervenții chirurgicale abdominale și ginecologice severe sau moderate. Pacienților li se măsoară intensitatea durerilor și proporția de ameliorare a durerilor în fiecare oră timp de peste 12 h după dozare. Tratamentele sunt apoi comparate, utilizându-se scale standard pentru intensitatea durerii și pentru ameliorarea durerii, de asemenea pentru crize și durata ameliorării durerii. 730 735 740

Toate tratamentele active sunt semnificativ superioare față de placebo, pentru multe din măsurile orale și pentru suma diferențelor intensității durerii (SPID) și ameliorarea totală a durerii (TOTPAR). Răspunsul la doză a fost văzut printre nivelele a trei doze de CR OXY pentru ameliorarea durerii și pentru diferența intensității durerii maxime (PID), cu CR OXY 20 mg și 30 mg fiind semnificativ mai bună decât doza de 10 mg, IR OXY este semnificativ superioară față de CR OXY 10 mg la o oră și la 2 h. IR OXY/APAP este semnificativ superioară la 3 doze de CR OXY la o oră și la CR OXY 10 mg la 2 până la 5 h. Timpul de criză este semnificativ mai scurt pentru IR OXY și pentru IR OXY/APAP pentru grupele de tratament, în comparație cu cele 3 tratamente CR OXY. Funcțiile de distribuție pentru durata perioadei de ameliorare relevantă sunt semnificativ mai lungi ca durată de ameliorare pentru dozele de CR OXY, cele 3 doze utilizate, în comparație cu IR OXY și IR OXY/APAP. Nu s-au reportat nici o experiență adversă serioasă. Rezultatele sunt reportate mult mai special în tabelul 19 de mai jos. 745 750 755

*Tabelul 19*

*Dispoziția pacientului  
Grupa de tratament*

	IR OXY 15 MG PLACEBO		CR OXY				TOTAL
			10 mg	20 mg	30 mg	2 PERC	
Înrolarea și randomizarea la studiul tratamentului	31	31	30	30	30	30	182
Încheierea fazei studiului de tratament	31	31	30	30	30	30	182
Completarea studiului	31	30	30	30	30	30	181
Întreruperea studiului	0	1	0	0	0	0	1

## RO 115112 B1

	IR OXY 15 MG PLACEBO		CR OXY					
			10 mg	20 mg	30 mg	2 PERC	TOTAL	
770	Exclus din analiza de eficiență - scos înainte și după o oră la doza dată	0	1	0	0	0	0	1
775	Eliberarea primită cu inadvertență în timpul studiului	1	0	0	0	0	0	1
780	Analiza populației: Evaluare pentru siguranță și eficacitate	30	30	30	30	30	30	180
785	Evaluabil pentru siguranță	31	31	30	30	30	30	182

În care \* 2 tablete de percocet\*

790 Curbele timp - efect pentru intensitatea durerii, diferențele de intensitate ale  
durerii și ameliorarea durerii sunt arătate în fig. 1-4. CR OXY 10 mg are o semnificație  
( $p < .05$ ) mai mică în ceea ce privește scorul intensității durerii mai slabe față de pacienții  
795 tratați cu placebo la orele 3 - 11 și scor mai mic pentru durere față de IR OXY 15 mg  
și Percocet\* la ora 10. CR OXY 20 mg are semnificativ ( $p < .05$ ) scorul intensității  
durerii mai mic, în comparație cu placebo la orele 2 - 11 și semnificativ ( $p < .05$ ) scorul  
durerii mai mic decât CR OXY 10 mg, IR OXY 15 mg și Percocet la orele 9-11. CR OXY  
800 30 mg are semnificativ ( $p < .05$ ) scorul durerii mai mic față de placebo la orele 2-11  
și scorul durerii mai mic față de CR OXY 10 mg la orele 2, 3 și 5 și scor mai mic față  
de Percocet \* la ora 10.

805 Pentru scorul oral al ameliorării durerii la cală analoagă este gorică și vizuală (CAT  
și VAS), CR OXY 10 mg are semnificativ ( $p < .05$ ) mai mare scorul ameliorării durerii  
față de placebo la orele 3-11 și scor mai ridicat de ameliorare a durerii decât IR OXY și  
Percocet \* la ora 10 (și Percocet \* la ora 11). CR OXY 20 mg are scor semnificativ  
mai mare pentru ameliorarea durerii ( $p < .05$ ) față de placebo la orele 2-12 și scor mai  
ridicat la ameliorarea durerii față de Percocet \* la orele 9-11. În plus CR OXY este  
semnificativ mai ridicat ( $p < .05$ ) pentru ameliorarea durerii față de IR OXY la orele 10-12  
810 CR OXY 30 mg are scorul semnificativ mai ridicat ( $p < .05$ ) pentru ameliorarea durerii  
față de placebo la orele 2-12 și mai ridicat scorul față de Percocet \* la orele 9-12 și IR  
OXY 15 mg la ora 10.

810 Fiecare grupă de tratament este semnificativ mai bună ( $p < .05$ ) față de placebo  
cu referire la suma diferențelor de intensitate a durerii (SPID) și ameliorarea totală a  
durerii (TOTPAR). Durata ameliorării durerii așa cum s-a măsurat prin metoda

## RO 115112 B1

cronometrării pacientului, care arată că CR OXY 10 mg, 20 mg și 30 mg au semnificativ ( $p < .05$ ) o durată mai lungă de acțiune în comparație cu IR OXY 15 mg și 2 tablete de Percocet\*. În plus, cele trei formule cu eliberare controlată au semnificativ ( $p < .05$ ) perioade de timp mai lungi pentru remedicație în comparație cu Percocetul\*. Înainte de remedicație, un total de 104 (57%) din pacienți manifestă experimente adverse în număr de 120. Cele mai frecvente dintre aceste reacții adverse sunt următoarele: somnolență, febră, amețală și dureri de cap. 815

Pe baza rezultatelor obținute în acest studiu, se poate ajunge la concluzia că formulele de oxycodonă cu eliberare controlată conform prezentei descrieri de invenție demonstrează dureri post operative moderate până la severe, de exemplu datorită intervențiilor chirurgicale abdominale sau ginecologice la femei. S-a notat de asemenea un răspuns la doză în care placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OXY după care urmează o doză unică. Criza de acțiune se produce la o oră cu efecte de vârf notate de la 2 la 5 h și o durată a efectului de la 10 la 12 h. 820

În cazul evaluării situației durerii cronice prin administrarea dozei se poate prelungi acest efect. Efectele adverse sunt așteptate și ușor de dirijat. Durerea de cap se poate relata dependent de doză. Se semnalează în acest caz amețală și somnolență. IR OXY 15 mg are un efect de vârf intermediar în comparație cu oxycodona cu eliberare controlată. Durata de acțiune a acesteia este mai scurtă (6 - 8 h). Percocetul \* este foarte efectiv utilizând termenii de criză, efectul de vârf și siguranța. Durata de acțiune este de 6 - 8 h. 825 830

În sumar, CR OXY este clar un analgezic oral efectiv, cu, doza de astac fiind mai slabă, dar cu o durată mai lungă a efectului față de IR OXY sau IR OXY/APAP.

**Studii clinice** În exemplul 18, un experiment încrucișat de evaluare a activității a fost dirijat la subiecți masculi normali în număr de 21, prin comparație. 835

a. CR OXY 10 mg administrate la fiecare 12 ore (q12 h) și b. Roxicodona \* soluție orală de 5 mg (ROX) administrată la fiecare 6 h (q6h).

Tratamentul (b) este un studiu de referință standard. Vârsta medie este de 34 ani, înălțimea de 176 centimetri și greutatea de 75 kilograme. Nu s-a semnalat nici o caracteristică neobișnuită privind această grupă. 840

Fig. 5 arată media concentrațiilor de codonă plasmatică pentru două formule la intervale de dozare de 12 h. Rezultatele sunt sumarizate în tabelul 18 în termeni de valori medii, proporții de valori medii și 90% intervale de siguranță.

Observându-se tabelul 18, se constată, în afară de o singură excepție, că nu există diferențe semnificative între cele două formule. O singură excepție este aceea a  $t_{max}$  mediu pentru CR OXY de 3,18 h care, așa cum s-a așteptat pentru formula de oxycodonă cu eliberare controlată, crește semnificativ valoarea pentru ROX medie la 1,38 h. Biodisponibilitatea medie bazată pe AUC, (ROX = 100%) este de 104,4% cu limite de siguranță de 90%, de la 90,9 până la 117,9%. Astfel, specificația FDA pentru  $\pm 20\%$  este întâlnită astfel că rezultatele studiului suportă afirmarea privind o egală disponibilitate pentru oxycodonă. 845 850

Sumarul parametrilor farmacocinetici pentru oxicononă  
după administrarea unei doze unice de CR OXY (10 miligrame  
q12 H) și de roxicodonă \* soluție orală (5 mg q6h)

Parametrul	CR OXY	Soluție roxicodonă	OXY/ROXI %	90% CI*
$C_{min}$ (mg/mL)				
Medie aritm(SD)	15,11(4,69)	15,57(4,41)	97,08	85,59-108,50
Medie geom.	14,43	15,01	95,14	
$C_{max}$ (mg/mL)				
Medie aritm(SD)	6,24(2,64)	6,47(3,07)	96,41	80,15-112,74
Medie geom.	5,62	5,83	96,48	
$t_{max}$ (ore)				
Media aritm. (SD)	3,18(2,21)	1,38(0,71)*	230,17	160,71-298,71
AUC(0-12 h)				
Medie aritm(SD)	103,50(40,03)	99,10(35,04)	104,44	90,92-117,94
Medie geom.	97,06	93,97	103,29	
%Deviație				
Medie aritm.(SD)	176,36(139,0)	179,0(124,25)	98,53	62,06-134,92
%Fluctuație				
Medie aritm.(SD)	108,69(38,77)	117,75(52,47)	92,22	76,81-107,57
Punctul final				
Medie aritm(SD)	-1,86(2,78)	-1,86(2,19)	99,97	117,77-22,23

% 90 interval de siguranță; – diferență semnificativă  $p < 0,05$

**Studii clinice** În exemplul 19, subiecții, masculi sănătoși normali, în număr de  
douăzeci și patru, sunt supuși la un studiu randomizat cu doze unice pe două căi  
încrucșate, pentru a se compara concentrațiile de oxicononă din plasmă obținute dozare  
cu tablete a 10 mg oxicononă cu eliberare controlată față de soluția conținând clorhidrat  
de oxicononă 20 mg (20 ml soluție de 5 miligrame/5 ml) cu eliberare imediată (IR). Se  
utilizează douăzeci și trei de subiecți pentru completarea studiului și care sunt eligibili  
pentru analiză.

Concentrațiile de oxicononă din plasmă sunt determinate printr-un procedeu de  
cromatografie lichidă de înaltă performanță. Media aritmetică  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUG și timpul  
de înjumătățire calculate față de concentrația de oxicononă din placa individuală față de  
datele privitoare la timp, sunt prezentate în tabelul 21 următor:

# RO 115112 B1

Tabelul 21

Parametru farmacocinetică	Produsul de referință IR oxycodonă 20 miligrame	Produsul de testat CR oxycodonă 2 x 10 mg F.(%)		Intervalul de siguranță 90%
$C_{max}$ (mg/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5-57,0
$t_{max}$ (ore)	1,30	2,62	200,83	169,8-232,6
AUC (0-36) mg x h/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5-115,9
AUC(0-∞) (mg x h/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9-121,9
$t_{1/2}$ (el.im.) (ore)	3,21	7,98*	249,15	219,0-278,8
$t_{1/2}$ (abs.) (ore)	0,35	0,92*	264,17	216,0-310,7

În acest tabel, F.% = biodisponibilitate orală (oxycodonă CR 2 x 10 mg/IR oxycodonă 20 mg); \* = statistic semnificativ ( $p = 0,0001$ ).

Pentru  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  (el.im.) și  $T_{1/2}$  (abs), există diferența semnificativă statistic între CR OXY și IR OXY. Nu există nici o diferență semnificativă statistic între cele două tratamente în cazul extinderii absorbției (AUC (0,36), AUC (0,∞).

Intervalul de siguranță 90% pentru CR OXY relativă față de IR OXY relativă este de 89,5% - 115,9% pentru AUC (0,36) și 92,9% - 121,9% pentru AUC (0,∞). Pe baza analizei intervalului de siguranță 90%, tabletele de oxycodonă cu eliberare controlată sunt echivalente în ceea ce privește extinderea absorbției (AUC 0,36) la soluția de oxycodonă cu eliberare imediată. Absorbția de oxycodonă cu eliberare controlată este mai slabă cu aproximativ 1,3 h. Nici o diferență semnificativă statistic nu s-a notat între cele două tratamente cu referire la experiențele adverse, din care nici una nu s-a considerat neobișnuită din punct de vedere clinic pentru opioidele de acest tip, din acest studiu.

Studiile de mai înainte demonstrează o relație semnificativă între doză și răspuns, utilizând formulele de oxycodonă cu eliberare controlată, conform prezentei invenții la doze de 10, 20 și 30 mg doze care nu sunt deviate de la paralelismul privind scăderile doză - răspuns pentru MS. Conțin în studii similare desemnate pentru eficacitatea analgezică bine - controlată ale MS Contin reportate de către Kaike R.S., Van Wagener D..Brown, J și colaboratori, "Controlled - Release Oral Morphine (MS Contin \* tablete, MSC), in "Postoperative pain", Pain Suppl., 5:S149 1990, prin care se compară MS Contin de 30, 60, 90 și 120 de mg în comparație cu 10 mg de morfină intramusculară și placebo, Bloomfield et al., "Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled - Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics (in press) care se compară cu MS Conțin la 30 și 90 mg dintr-un alt preparat de morfină oral cu eliberare controlată, tablete Dramorph SR de 30 mg. Exemplele prevăzute mai înainte nu înseamnă că sunt exclusive. Multe alte variații ale prezentei descrieri de invenție vor fi în mod evident la fel cu cele din literatura de specialitate și acestea sunt contemplate conform scopului revendicărilor anexate.

# RO 115112 B1

## Revendicări

935 1. Compoziție orală cu eliberare controlată, capabilă să asigure o concentrație  
maximă de oxycodonă în plasmă, ca valoare medie, de 6...240 ng/ml, într-un interval  
mediu de 2...4,5 h, după administrare, și o concentrație minimă în plasmă, ca valoare  
940 medie, de 3...120 ng/ml, într-un interval de 10...14 h, după o administrare repetată  
la fiecare 12 h, în condiții de regim stabilizat, **caracterizată prin aceea că** respectiva  
formă de dozare cuprinde:

- oxycodonă sau o sare a acesteia în cantitate de 10...160 mg încorporate cu un  
material de matrice, ales dintr-o matrice cu eliberare normală, o matrice cu eliberare  
controlată sau o matrice sferoidală pentru a prepara o formă de dozare cu eliberare  
controlată, această formă de dozare cu eliberare controlată incluzând oxycodonă într-o  
945 matrice cu eliberare controlată, oxycodonă într-o matrice cu eliberare normală având o  
peliculă de acoperire care comandă eliberarea de oxycodonă, sau particule sferoidale  
având oxycodonă care sunt acoperite cu o peliculă care comandă eliberarea de  
oxycodonă, respectiva matrice cu eliberare controlată fiind aleasă dintr-un grup constând  
950 din cel puțin un polimer hidrofил sau hidrofob, între 1% și 80% în greutate, până la 60%,  
în greutate, din cel puțin o hidrocarbură substituită sau nesubstituită, digerabilă, având  
8...50 atomi de carbon, până la 60%, în greutate, din cel puțin un glicol polialchilenic și  
orice amestecuri ale acestora.

2. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** matricea cu  
eliberare controlată cuprinde o rășină acrilică.

955 3. Compoziție conform revendicărilor 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că**  
include și un excipient inert.

4. Compoziție conform revendicărilor 1, 2 sau 3, **caracterizată prin aceea că**  
pelicula de acoperire cuprinde un material insolubil în apă ales dintr-un grup care constă  
din șelac sau zeină, o celuloză insolubilă în apă sau un polimetacrilat.

960 5. Compoziție conform oricăreia din revendicările precedente, **caracterizată prin**  
**aceea că** oxycodona sau o sare a oxycodonei este dispersată în matricea cu eliberare  
controlată.

6. Compoziție conform revendicărilor 1, 2, 3, 4 sau 5, **caracterizată prin aceea**  
**că** matricea cu eliberare controlată cuprinde 5...25% în greutate rășină acrilică și  
965 8...40% în greutate din cel puțin un alcool alifatic cu 12...36 atomi de carbon.

7. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** particulele  
sferoidale menționate includ oxycodonă și un agent care determină forma sferoidală.

8. Compoziție conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** excipientul  
inert este lactoză.

970 9. Compoziție conform revendicărilor 1, 2 sau 3, **caracterizată prin aceea că**  
polimerul hidrofил este hidroxialchilceluloză.

10. Metodă de tratare a unui pacient, **caracterizată prin aceea că** prevede o  
reducere substanțială a dozelor zilnice necesare pentru a controla durerea la pacienți  
umani prin administrarea unui pacient uman a unei formulări de doză orală cu eliberare  
975 controlată, la circa 12 h, respectiva formulare cu eliberare controlată cuprinzând de la  
circa 10 până la circa 160 mg oxycodonă sau o sare a acesteia pe baza sării de  
clorhidrat care asigură o valoare medie a concentrației maxime de oxycodonă în plasmă



## RO 115112 B1

de la circa 6 până la circa 240 ng/ml, de la o medie de circa 2 până la circa 4, 5 h după administrare și o valoare medie a concentrației minime de oxicodonă în plasmă de la circa 3 până la circa 120 ng de la circa 10 până la circa 14 h după administrare la fiecare 12 h și o dozare repetată în condiții de stabilitate. 980

Președintele comisiei de examinare: **biochim.Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

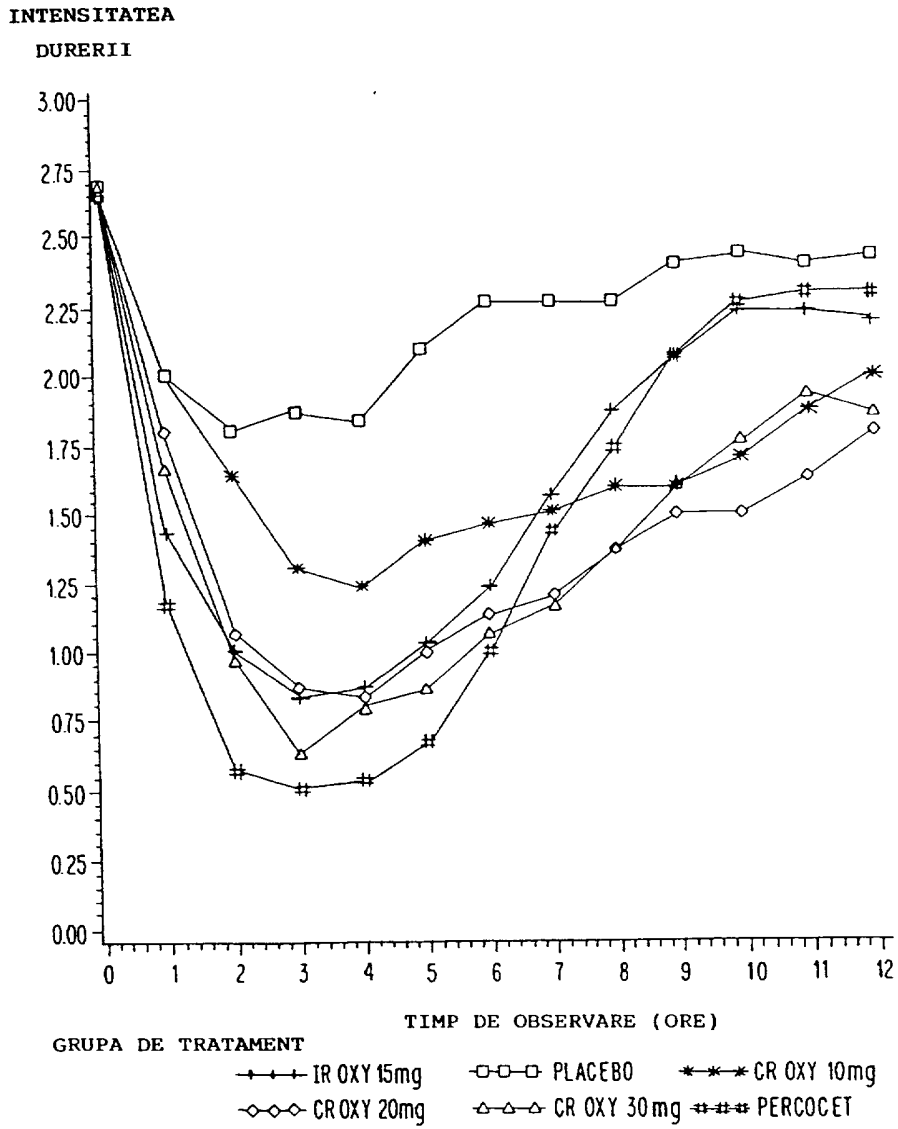


Fig. 1

# RO 115112 B1

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> A 61 K 9/22;

DIFERENTA  
INTENSITATII  
DURERII

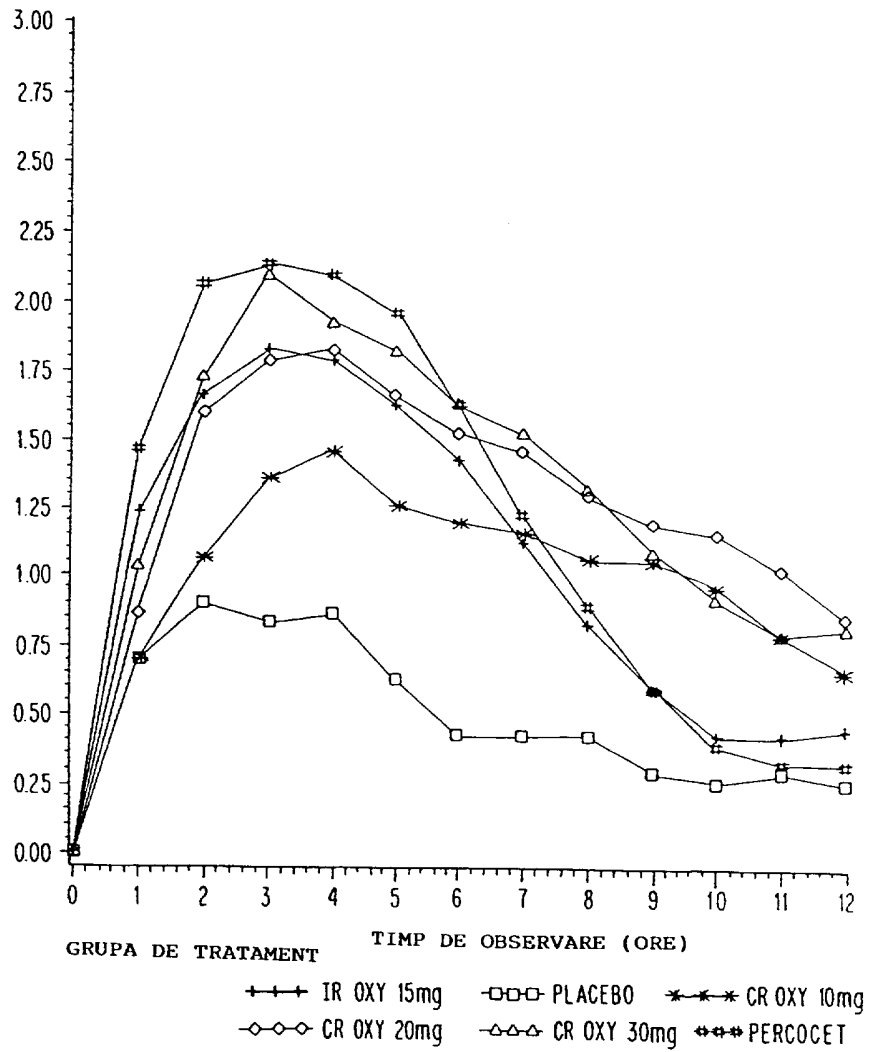


Fig. 2

# RO 115112 B1

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> A 61 K 9/22;

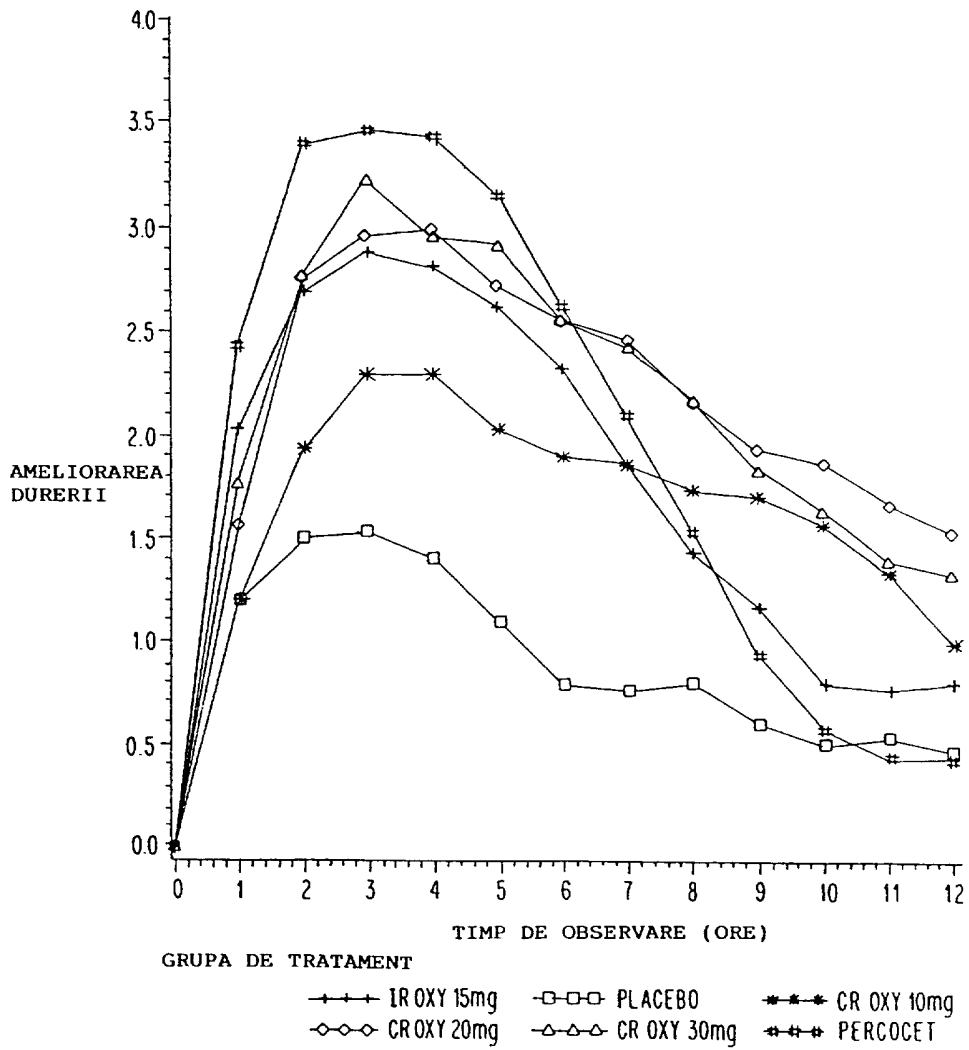


Fig. 3

# RO 115112 B1

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> A 61 K 9/22;

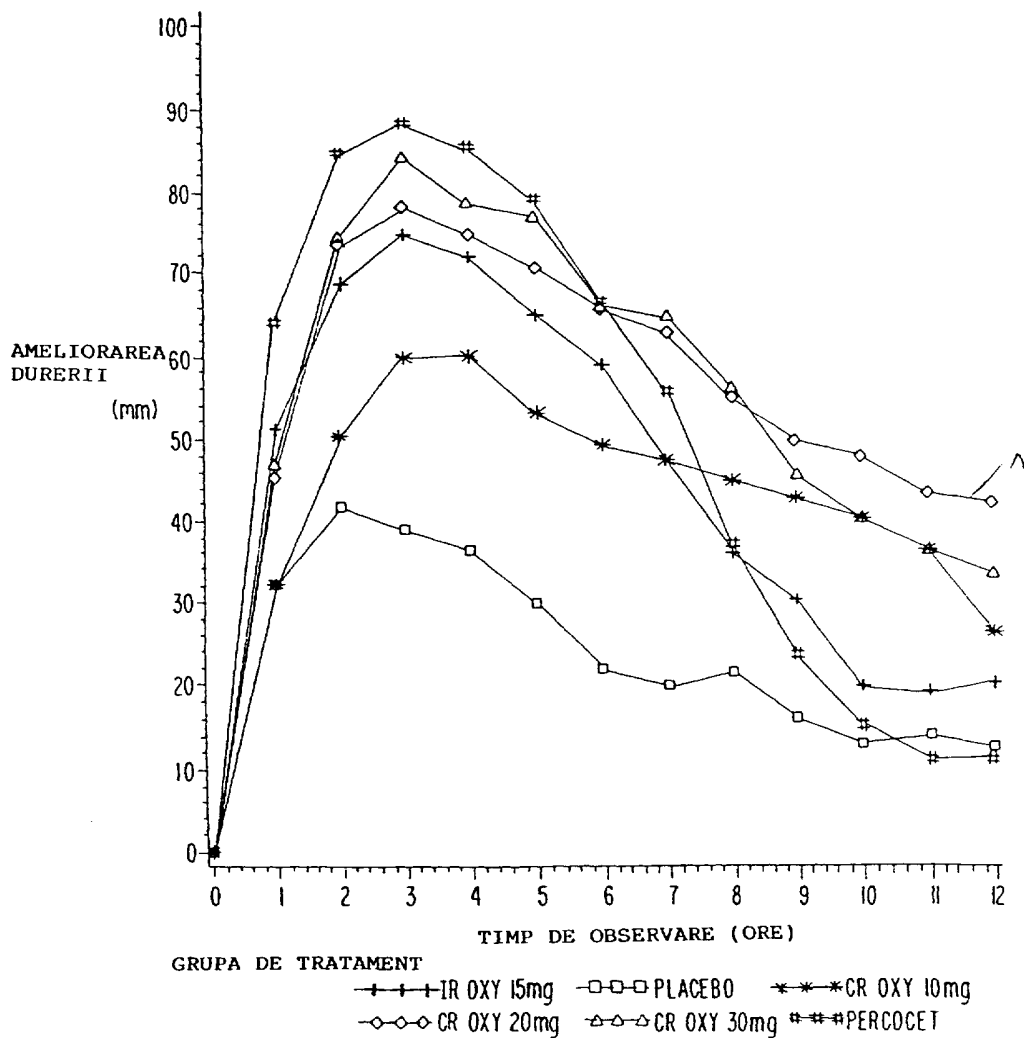


Fig. 4

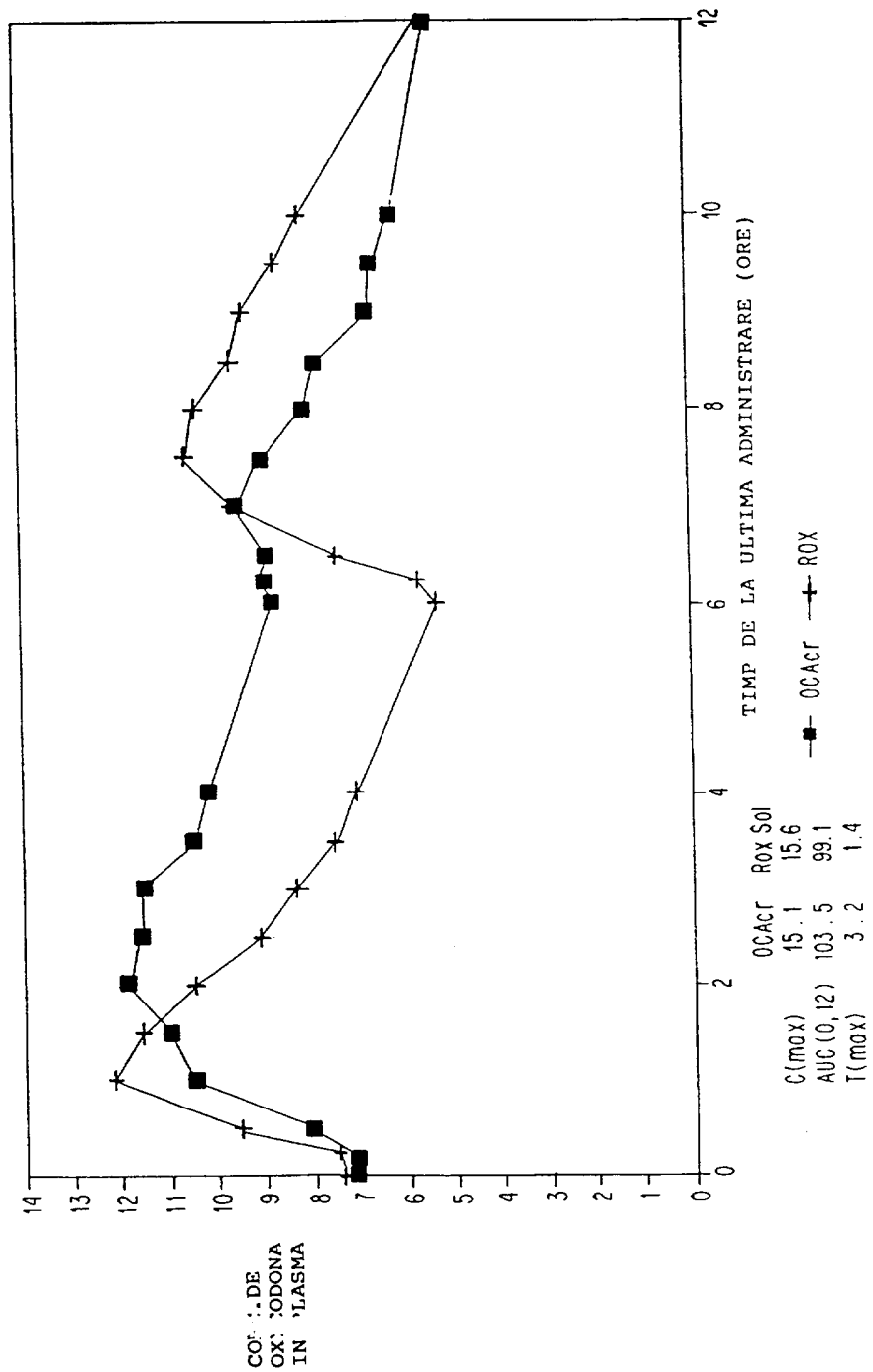


Fig. 5

