

(11) Número de Publicação: **PT 1438959 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/485 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 1992.11.25	(73) Titular(es): MUNDIPHARMA FARMACÊUTICA LDA. EDIFÍCIO ATRIUM SALDANHA, PRAÇA DUQUE DE SALDANHA, 1, 6º 1050-094 LISBOA PT
(30) Prioridade(s): 1991.11.27 US 800549	
(43) Data de publicação do pedido: 2004.07.21	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.04.25 040/2007	(72) Inventor(es): ROBERT FRANCIS KAIKO US BENJAMIN OSHLACK US JOHN JOSEPH MINOGUE US MARK CHASIN US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

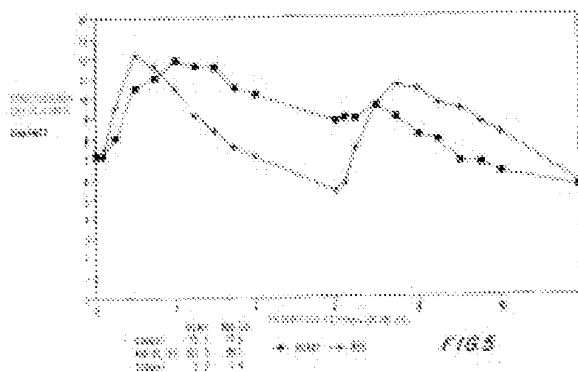
(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE OXICODONA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA**

(57) Resumo:

RESUMO

COMPOSIÇÕES DE OXICODONA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

A presente invenção tem por objecto um processo para reduzir substancialmente a gama das doses diárias necessárias para controlar a dor em aproximadamente 80 % dos pacientes, em que se administra ao paciente uma formulação sólida, oral, com uma dosagem de libertação controlada com cerca de 10 a cerca de 40 mg de oxicodona ou de um seu sal. A formulação providencia uma concentração máxima, média, de oxicodona no plasma, de cerca de 6 a cerca de 60 ng/mL desde uma média de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas após a administração e uma concentração mínima média no plasma de cerca de 3 a cerca de 30 ng/mL desde cerca de 10 a cerca de 14 horas após a administração repetida "q12h" (isto é, de 12 em 12 horas), em condições de estado estacionário. Outro enquadramento tem por objecto um processo para a redução substancial da gama de doses diárias necessárias para controlar a dor em praticamente todos os doentes. A figura representa um gráfico que mostra a concentração média de oxicodona no plasma para uma formulação de oxicodona de libertação controlada de 10 mg, preparada de acordo com a presente invenção e um estudo padrão de referência.



DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÕES DE OXICODONA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As pesquisas sobre as doses diárias dos analgésicos opióides necessárias para controlar a dor sugerem que é necessária uma gama aproximada de oito doses diárias para controlar a dor em aproximadamente 90 % dos pacientes. Esta extraordinária amplitude da gama nas doses apropriadas torna o processo de titulação extremamente consumidor de tempo e de recursos, assim como deixa o doente sem um controlo aceitável da dor durante um período com uma duração inaceitavelmente longa.

Na gestão da dor com analgésicos opióides, observou-se com frequência e está relatado que há uma considerável variação entre os indivíduos da resposta a uma dada dose de um dado fármaco e, por isso, há uma considerável variabilidade entre os pacientes na dosagem de analgésicos opióides necessários para controlar a dor sem efeitos colaterais inaceitáveis. Isto exige um considerável esforço por parte dos médicos no estabelecimento da dose apropriada num paciente individual através de um processo de titulação que é consumidor de tempo, que requer uma avaliação cuidadosa tanto dos efeitos terapêuticos como dos efeitos colaterais e o ajustamento das doses durante um período de dias e as vezes mais tempo, antes de se determinar a dose apropriada. O "Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain" da American Pain Society, 3ª edição, explica que se deve "estar alerta para o facto de a dose analgésica óptima variar muito com os pacientes", Os estudos têm mostrado que, em todos os grupos etários, há

uma enorme variedade nas doses de opióides necessárias para providenciar alívio, mesmo entre pacientes que estão a receber o tratamento com opióide pela primeira vez, com lesões cirúrgicas idênticas... Esta grande variabilidade sublinha a necessidade de prescrever analgésicos que incluam a provisão de doses suplementares e a utilização de bólus intravenosos e infusões para providenciar um rápido alívio de dores severas.... Dar a cada analgésico um ensaio adequado por dose de titulação...antes de mudar para outra droga."

Um tratamento com um analgésico opióide, com um controlo da dor aceitável dentro de um intervalo de dose diária bastante estreito, melhorará assim, substancialmente, a eficiência e a qualidade da gestão da dor.

Sabe-se da técnica anterior que as composições de libertação controlada de analgésicos opióides tais como morfina, hidromorfona ou os seus sais, podem ser preparados numa matriz apropriada. Por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. nº 4.990.341 (Goldie), também atribuída ao requerente da presente invenção, descreve composições de hidromorfona em que a taxa de dissolução in vitro da forma de dosagem, quando medida pelo processo USP Paddle a 100 rpm em 900 mL de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) a 37 °C, está entre 12,5 e 42,5 % (em peso) de hidromorfona libertada passada 1 hora, entre 25 e 55 % (em peso) de hidromorfona libertada passadas 2 horas, entre 45 e 75 % (em peso) libertada passadas 2 horas, entre 45 e 75 % (em peso) libertada passadas 4 horas e entre 55 e 85 % (em peso) libertada após 6 horas. A patente de invenção europeia EP 0 253 104 descreve formulações que compreendem 9,2 mg da base livre de oxicodona.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constitui um objecto da presente invenção providenciar um processo para melhorar substancialmente a eficiência e a qualidade da gestão da dor.

Constitui um outro objecto da presente invenção providenciar uma formulação de um analgésico opióide que melhora substancialmente a eficácia e a qualidade da gestão da dor.

Constitui um outro objecto da presente invenção providenciar um processo e uma formulação (ou formulações) que reduzem substancialmente o intervalo das dosagens diárias de aproximadamente oito vezes, as que são necessárias para controlar a dor em aproximadamente 90 % dos pacientes.

Constitui um outro objecto da presente invenção providenciar um processo e uma formulação (ou formulações) que reduzem substancialmente a variabilidade nas dosagens diárias e nas necessidades de formulações necessárias para controlar a dor em praticamente todos os pacientes.

Constitui ainda um outro objecto da presente invenção providenciar um processo para reduzir substancialmente o tempo e os recursos necessários para titular os pacientes que necessitam de alívio da dor com base nos analgésicos opióides.

Constitui ainda um outro objecto da presente invenção providenciar formulações de opióides de libertação controlada que têm bastante menos variação inter-individual

no que respeita a dose de analgésico opióide necessária para controlar a dor sem efeitos colaterais inaceitáveis.

Os objectos anteriores e outros são atingidos por meio da presente invenção, que tem por objecto uma forma de dosagem oral, sólida, de libertação controlada, forma de dosagem essa que compreende de cerca de 10 a cerca de 40 mg de oxicodona ou de um seu sal numa matriz, em que a taxa de dissolução in vitro da forma de dosagem, quando medida pelo método de USP Paddle a 100 rpm, em 900 mL de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2), a 37 °C, esta entre 12,5 e 42,5 % (em peso) de oxicodona libertada passada 1 hora, entre 25 e 56 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 2 horas, entre 45 e 75 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 4 horas e entre 55 e 85 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 6 horas, sendo a taxa de libertação in vitro praticamente independente do pH, de tal maneira que o nível do pico do plasma de oxicodona obtido in vivo ocorre entre 2 e 4,5 horas depois da administração da forma de dosagem.

A presente invenção também tem por objecto um comprimido de libertação controlada para administração oral, que compreende de cerca de 10 a 160 mg de um sal de oxicodona disperso numa matriz de libertação controlada, providenciando o referido comprimido uma dissolução in vitro da forma de dosagem, quando medido pelo processo de USP Paddle a 100 rpm, em 900 mL de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2), a 37 °C, esta entre 12,5 % e 42,5 % (em peso) de oxicodona libertada passada 1 hora, entre 25 % e 55 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 2 horas, entre 45 % e 75 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 4 horas e entre 55 % e 85 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 6 horas, sendo a taxa de libertação in vitro praticamente independente do pH e escolhida de tal modo que

a concentração máxima média de oxicodona no plasma de cerca de 6 a cerca de 240 ng/mL é obtida in vivo num tempo médio de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas depois da administração da forma de dosagem e a concentração mínima média no plasma de cerca de 3 a cerca de 30 ng/mL é obtida num tempo médio de cerca de 10 a cerca de 14 horas depois da administração repetida de 12 em 12 horas em condições de estado estacionário.

Uma taxa de dissolução in vitro preferida está entre 17,5 % e 38 % (em peso) de oxicodona libertada passada 1 hora, entre 30 % e 50 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 2 horas, entre 50 % e 70 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 4 horas e entre 60 % e 80 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 6 horas.

Uma taxa de dissolução in vitro mais preferida está entre 17,5 % e 32,5 % (em peso) de oxicodona libertada passada 1 hora, entre 35 % e 45 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 2 horas, entre 55 % e 65 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 4 horas e entre 65 % e 75 % (em peso) de oxicodona libertada passadas 6 horas.

O processo de USP Paddle é o método de Paddle descrito, por exemplo, na Farmacopoeia norte-americana XXII (1990).

Na presente descrição, "praticamente independente do pH" significa que a diferença, num dado momento, entre a quantidade de oxicodona libertada a, por exemplo, pH 1,6 e a quantidade libertada a qualquer outro pH, por exemplo, a pH 7,2 (quando medida in vitro, utilizando o método USP Paddle a 100 rpm, em 900 mL de tampão aquoso) é de 10 % (em

peso) ou menos. As quantidades libertadas são, em todos os casos, uma média de pelo menos três experiências.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para reduzir substancialmente a gama de doses diárias necessárias para controlar a dor em aproximadamente 90 % dos pacientes, compreendendo a administração oral de uma formulação sólida de dosagem de libertação controlada compreendendo cerca de 10 a cerca de 40 mg de oxicodona ou de um seu sal, providenciando a referida formulação uma concentração média máxima de oxicodona no plasma de cerca de 6 a cerca de 60 ng/mL, durante uma média de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas depois da administração e uma concentração média mínima no plasma de cerca de 3 a cerca de 30 ng/mL durante uma média de cerca de 10 a cerca de 14 horas depois da administração repetida de "q12h" (isto é, de 12 em 12 horas) através das condições de estado estacionário.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para reduzir substancialmente a gama de dosagens diárias necessária para controlar a dor em praticamente todos os pacientes, que compreende a administração oral de uma formulação sólida de dosagem de libertação controlada compreendendo a referida formulação até cerca de 160 mg de oxicodona ou de um seu sal, providenciando a referida formulação uma concentração média máxima de oxicodona no plasma de até cerca de 240 ng/mL (preferencialmente de cerca de 6 a cerca de 240 ng/mL), durante uma média de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas depois da administração e uma concentração mínima média no plasma até cerca de 120 ng/mL (preferencialmente de cerca de 3 a cerca de 120 ng/mL), durante uma média de cerca de 10 a cerca de 14 horas depois da administração repetida de "q12h" (isto é,

de 12 em 12 horas) através das condições de estado estacionárias.

A presente invenção tem ainda por objecto formulações de oxycodona de libertação controlada compreendendo de cerca de 10 mg a cerca de 40 mg de oxycodona ou de um seu sal, providenciando as referidas formulações uma concentração média máxima de oxycodona no plasma de cerca de 6 a cerca de 60 ng/mL, de uma média de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas depois da administração e uma concentração média mínima no plasma de cerca de 3 a cerca de 30 ng/mL de uma média de cerca de 10 a cerca de 14 horas depois da administração repetida de "q12h" (isto é, de 12 em 12 horas} através de condições de estado estacionário.

A presente invenção tem ainda por objecto formulações de oxycodona de libertação controlada compreendendo a referida formulação até cerca de 160 mg de sal de oxycodona, providenciando as referidas formulações uma concentração média máxima de oxycodona no plasma de até cerca de 240 ng/mL (preferencialmente de cerca de 6 a cerca de 240 ng/mL), durante uma media de cerca de 2 a cerca de 4,5 horas depois da administração e uma concentração média mínima no plasma até cerca de 120 ng/mL (preferencialmente de cerca de 3 a cerca de 120 ng/mL), durante cerca de 10 a cerca de 14 horas depois da administração repetida de "q12h" através das condições de estado estacionário.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os desenhos que se seguem são ilustrativos dos enquadramentos da presente invenção e não significam um limite ao âmbito da presente invenção tal como está especificada pelas reivindicações.

As figuras 1-4 são gráficos que mostram as curvas do efeito em função do tempo para as diferenças de intensidade da dor e o alívio da dor para o exemplo 17;

A figura 5 é um gráfico que mostra a concentração média de oxicodona no plasma para uma formulação de 10 mg de oxicodona de libertação controlada preparada de acordo com a presente invenção e um estudo padrão de referência.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Verificou-se agora, surpreendentemente, que as presentes formulações de oxicodona de libertação controlada reivindicadas controlam a dor, de uma forma aceitável, num intervalo mais estreito, aproximadamente quatro vezes (10 a 40 mg de 12 em 12 horas - dosagem ao longo do dia) em aproximadamente 90 % dos pacientes. Isto está em grande contraste com o intervalo de aproximadamente oito vezes, necessário para aproximadamente 90 % dos pacientes que utilizam os analgésicos opióides em geral.

A utilização de cerca de 10 mg até cerca de 40 mg de doses de 12 em 12 horas de oxicodona de libertação controlada para controlar a dor em aproximadamente 90 % dos doentes, relativamente a uma gama de dosagem mais alargada de outros analgésicos μ -agonistas, indicados para moderar uma dor severa, é um exemplo das características únicas da presente invenção. Deve-se também apreciar que os restantes 10 % de doentes serão geralmente tratados com sucesso com a oxicodona de libertação controlada de 12 em 12 horas, em relação a ~~uma~~ gama de dosagem relativamente mais estreita do que a utilização de outros analgésicos similares.

Praticamente todos esses 10 % de pacientes remanescentes não tratados com a oxycodona de libertação controlada, 10 mg a 40 mg de 12 em 12 horas, serão tratados utilizando doses maiores do que 40 mg de 12 em 12 horas até 160 mg de 12 em 12 horas utilizando um qualquer de um certo número de formulações ou formulações múltiplas com potências de 10, 20, 40, 80 e 160 mg de dosagens unitárias ou as suas combinações. Ao contrário, a utilização de outros analgésicos similares tais como morfina, exigirão uma gama de dosagens mais alargada para tratar os restantes 10 % de pacientes. Por exemplo, observaram-se doses diárias de equivalentes de morfina oral na gama de 1 grama a mais do que 20 gramas. Do mesmo modo, serão necessárias gamas de dosagens maiores para a hidromorfona oral.

A morfina, que é considerada como o protótipo do analgésico opióide, tem sido formulada sob a forma de formulações de libertação controlada para administração de 12 em 12 horas (isto é, comprimidos de MS Contin®, comercialmente disponíveis na Purdue Pharma, L.P.). Apesar do facto de tanto a oxycodona de libertação controlada como a morfina de libertação controlada, administradas de 12 em 12 horas ao longo do dia, possuírem características clínicas e farmacocinéticas qualitativamente comparáveis, as formulações de oxycodona da invenção presentemente reivindicada podem ser utilizadas em aproximadamente 80 % da gama de dosagem quando comparada com as formulações de morfina de libertação controlada disponíveis comercialmente (tais como MS Contin®) para controlar 90 % dos pacientes com uma dor significativa.

Os estudos repetidos sobre doses com formulações de oxycodona de libertação controlada, administradas de 12 em 12 horas, em comparação com a oxycodona oral de libertação

imediate administrada de 6 em 6 horas, numa mesma dose diária total, resulta numa extensão de absorção comparável, assim como é comparável com as concentrações máximas e mínimas. O tempo de concentração máxima ocorre a aproximadamente 2 - 4,5 horas depois da administração oral com o produto de libertação controlada quando comparado com aproximadamente 1 hora com o produto de libertação imediata. Estudos de doses similares repetidos com comprimidos de MS Contin®, quando comparados com a morfina de libertação imediata deram resultados relativos comparáveis aos das formulações de oxicodona de libertação controlada da presente invenção.

Não há um desvio substancial do paralelismo das curvas de resposta em função da dose para a oxicodona quer nas formas de formulações de oxicodona de libertação controlada da presente invenção, oxicodona oral de libertação imediata ou oxicodona parentérica em comparação com opióides orais ou parentéricos com os quais a oxicodona tem sido comparada em termos de estudos de resposta em função da dose e ensaios de potência analgésica relativa. Beaver e outros, "Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. 11. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine", J. Pharmacol. e Exp. Ther., Vol. 207, n° 1, p. 101-108, relatam curvas de resposta em função da dose comparáveis para a oxicodona parentérica quando comparada com morfina parentérica e curvas de resposta em função da dose para oxicodona oral quando comparada com a oxicodona parentérica.

Estudos de revisão de resposta em função da dose e dos ensaios relativos de analgésicos opióides agonistas de mu, que incluem oxicodona, morfina, hidromorfona, levorfanol, metadona, meperidina, heroína, não indicam nenhum desvio

significativo do paralelismo nas suas relações de resposta em função da dose. Isto está tão bem estabelecido, que se tornou num princípio subjacente para o estabelecimento os factores de potência analgésica relativa e as relações de dose que são normalmente utilizadas quando se convertem pacientes de um analgésico agonista de μ noutros analgésicos, independentemente da dose do primeiro. A menos que as curvas de resposta a dose sejam paralelas, os factores de conversão não serão válidos ao longo de todo o intervalo de dosagens envolvidas quando se substitui um fármaco por outro.

O significado clínico providenciado pelas formulações de oxicodona de libertação controlada da presente invenção num intervalo de dosagem de cerca de 10 a cerca de 40 mg, de 12 em 12 horas, para uma gestão aceitável da dor em aproximadamente 90 % dos pacientes com dor moderada a severa, quando comparado com o de outros analgésicos opióides que requerem aproximadamente duas vezes a gama de dosagem que providencia o método humano mais eficiente de gestão da dor requerendo uma dosagem repetida. A perícia e o tempo dos médicos e dos enfermeiros, assim como a duração de uma dor inaceitável por parte dos pacientes com dores inaceitáveis deve aumentar durante o processo de titulação do analgésico opióide e a dor é substancialmente reduzida por meio da eficiência das formulações de oxicodona de libertação controlada da presente invenção.

É ainda significativo, sob o ponto de vista clínico, que uma dose de cerca de 80 mg de oxicodona de libertação controlada, administrada de 12 em 12 horas, providenciará uma gestão de alívio da dor aceitável em, por exemplo, aproximadamente 95 % dos pacientes com uma dor moderada a severa e que cerca de 160 mg de oxicodona de libertação

controlada, administrada de 12 em 12 horas, providenciará uma gestão do alívio da dor aceitável em, por exemplo, aproximadamente em todos os pacientes com dor moderada a severa.

Para se obter uma forma de dosagem do fármaco de libertação controlada com pelo menos um efeito terapêutico de 12 horas, é usual, na técnica farmacêutica, produzir uma formulação que dê um pico do nível do fármaco no plasma entre cerca de 4-8 horas depois da administração (num estudo com uma dose única). Os requerentes verificaram, surpreendentemente, que, no caso da oxycodona, um pico do nível no plasma as 2 - 4,5 horas depois da administração dá um alívio da dor de pelo menos 12 horas e, mais surpreendentemente, que o alívio da dor obtido com essa formulação é maior do que o que se consegue com formulações que dão picos de níveis (de oxycodona) no plasma no período normal de até 2 horas depois da administração.

Uma outra vantagem da presente composição, que liberta oxycodona a uma taxa que é praticamente independente do pH, é que a dose evita que se espalhe depois da administração oral. Por outras palavras, a oxycodona é libertada uniformemente através do tracto gastro-intestinal.

A presente forma de dosagem oral pode ser apresentada por exemplo, como grânulos, esferóides ou esferas numa cápsula ou em qualquer outra forma sólida apropriada. De preferência, contudo, a forma de dose oral é de um comprimido.

A presente forma de dosagem oral contém, preferencialmente, entre 1 e 500 mg, mais especialmente entre 10 e 160 mg de cloridrato de oxycodona. Alterna-

tivamente, a forma de dosagem pode conter quantidades de equivalente molar de outros sais de oxicodona.

A presente matriz pode ser qualquer matriz que origine, *in vitro*, taxas de dissolução de oxicodona dentro dos intervalos estreitos requeridos e que liberte a oxicodona de uma forma independente do pH. De preferência, a matriz é uma matriz de libertação controlada, embora se possam utilizar as matrizes de libertação normais com um revestimento que controla a libertação do farmaco. Os materiais apropriados para inclusão numa matriz de libertação controlada são:

(a) Polímeros hidrofílicos, tais como gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas e materiais derivados de proteína. Destes polímeros, preferem-se os éteres de celulose, especialmente hidroxi-*alquil*celuloses e carboxialquiceluloses. A forma de dosagem oral pode conter entre 1 % e 80 % (em peso) de pelo menos um polímero hidrofílico ou hidrofóbico.

(b) Hidrocarbonetos digeríveis, de cadeia longa (C_8-C_{22} , especialmente $C_{12}-C_{16}$), substituídos ou insubstituídos, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, esterres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras. Os hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre 25 ° e 90 °C são os preferidos. Destes materiais de hidrocarbonetos de cadeia longa, são preferidos os álcoois (alifáticos) gordos. A forma de dosagem oral pode conter até 60 % (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa digerível.

(c) Polialquilenoglicóis. A forma de dosagem oral pode conter até 60 % (em peso) de pelo menos um polialquilenoglicol.

Uma matriz particular apropriada compreende pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, pelo menos um álcool alifático em C_{12} - C_{22} , de preferência em C_{12} - C_{18} e, eventualmente, pelo menos um polialquilenoglicol.

Pelo menos uma das hidroxialquilceluloses é preferencialmente uma hidroxialquil(C_3 a C_6)-celulose, tal como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e, especialmente, hidroxietilcelulose. A quantidade de pelo menos uma dessas hidroxialquilceluloses, na presente forma de dosagem oral, será determinada, inter alia, pela taxa requerida e precisa de oxicodona libertada. De preferência, contudo, a forma de dosagem oral contém entre 5 % e 25 %, especialmente entre 6/25 % e 15 % (em peso) dessa hidroxialquilcelulose.

Pelo menos um desses álcoois alifáticos pode ser, por exemplo, álcool de laurilo, álcool de miristilo ou álcool de estearilo. Em enquadramentos particularmente preferidos da presente forma de dosagem oral, contudo, pelo menos um desses álcoois alifáticos é o álcool de cetilo ou o álcool de cetosteirilo. A quantidade, de pelo menos um dos álcoois alifáticos, na presente forma de dosagem oral, é determinada, tal como se disse antes, pela taxa precisa de libertação requerida de oxicodona. Também dependerá de pelo menos um dos polialquilenoglicóis estar presente ou ausente na forma de dosagem oral. Na ausência de pelo menos um dos polialquilenoglicóis, a forma de dosagem oral contém, de preferência, entre 20 % e 50 % (em peso) de pelo menos um álcool alifático. Quando pelo menos um dos

polialquilenoglicóis está presente na forma de dosagem oral, então o peso combinado de pelo menos um dos álcoois alifáticos e pelo menos um polialquilenoglicol preferencialmente constituem entre 20 % e 50 % (em peso) da dosagem total.

Num enquadramento preferido, a composição de libertação controlada compreende de cerca de 5 a cerca de 25 % de resina acrílica e de cerca de 8 a cerca de 40 % em peso de álcool alifático por peso da forma de dosagem total. Uma resina acrílica particularmente preferida compreende Eudragit® RS PM, disponível comercialmente na Rohm Pharma.

Na presente forma de dosagem preferida, a relação entre, por exemplo, pelo menos uma das hidroxialquilceluloses ou pelo menos uma das resinas acrílicas e pelo menos um dos álcoois alifáticos/polialquilenoglicol determina, em grande medida, a taxa de libertação da oxicodeona da formulação. Uma relação entre pelo menos uma das hidroxialquilceluloses com pelo menos um dos álcoois alifáticos/polialquilenoglicóis de entre 1:2 e 1:4 e a preferida, sendo particularmente preferida uma taxa entre 1:3 e 1:4.

Pelo menos um dos polialquilenoglicóis pode ser, por exemplo, polipropileno-glicol ou, o que é preferido, polietileno-glicol. O número do peso molecular médio de pelo menos um dos polialquilenoglicóis está, de preferência, entre 1000 e 15000, especialmente entre 1500 e 12000.

Uma outra matriz de libertação controlada apropriada compreenderá uma alquilcelulose (especialmente etilcelulose), um álcool alifático de C₁₂ a C₂₂ e, eventualmente, um polialquilenoglicol.

Para além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação controlada pode também conter quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica.

Como uma alternativa a uma matriz de libertação controlada, a presente matriz pode ser uma matriz de libertação normal com um revestimento que controla a libertação do fármaco. Em enquadramentos particularmente preferidos deste aspecto da presente invenção, a presente forma de dosagem compreende esferóides revestidos com um filme contendo o ingrediente activo e um agente de esferonização e que não é solúvel em água. O termo esferóide é conhecido na técnica farmacêutica e significa um grânulo esférico com um diâmetro entre 0,5 mm e 2,5 mm, especialmente entre 0,5 mm e 2 mm.

O agente de esferonização pode ser qualquer material aceitável sob o ponto de vista farmacêutica que, em conjunto com o ingrediente activo, pode ser esferonizado para formar esferóides. A celulose microcristalina é o agente preferido.

Uma celulose microcristalina apropriada é, por exemplo, o material vendido como Avicel PH 101 (marca registada, FMC Corporation). De acordo com um aspecto preferido da presente invenção, os esferóides revestidos com um filme contêm entre 70 % e 99 % (em peso), especialmente entre 80 % e 95 % (em peso), do agente formador dos esferóides, especialmente a celulose microcristalina.

Para além do ingrediente activo e do agente de esferonização, os esferóides podem também conter um ligante. Os ligantes apropriados, tais como os polímeros de baixa viscosidade, solúveis em água, são bem conhecidos dos especialistas na técnica farmacêutica. Contudo, a hidroxí-(alquil inferior)-celulose, solúvel em água, tal como a hidroxí-propil-celulose é a preferida. Adicionalmente (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo ou etil-celulose.

Os esferóides são preferencialmente revestidos por um filme com um material que permite a libertação da oxicodeona (ou de um seu sal) a uma taxa controlada, num meio aquoso. O filme de revestimento é escolhido de modo a poder-se alcançar, em combinação com os outros ingredientes, a taxa de libertação in vitro indicada antes (entre 12,5 % e 42,5 % (em peso) libertada depois de 1 hora, etc.).

O filme de revestimento incluirá, geralmente, um material insolúvel em água tal como

- (a) uma cera, quer isolada ou misturada com um álcool gordo,
- (b) um verniz ou zeína,
- (c) uma celulose insolúvel em água, especialmente etil-celulose,
- (d) um polimetacrilato, especialmente Eudragit®.

De preferência, o filme de revestimento compreende uma mistura do material insolúvel em água e um material solúvel em água. A relação entre o material insolúvel em água e o material solúvel em água é determinada por, entre outros

factores, a taxa de libertação necessária e as características de solubilidade dos materiais seleccionados.

O material solúvel em água pode ser, por exemplo, polivinilpirrolidona ou, o que é preferido, celulose solúvel em água, especialmente hidroxipropilmetil-celulose.

As combinações apropriadas de materiais insolúveis em água e de materiais solúveis em água para o filme do revestimento incluem verniz e polivinilpirrolidona ou, o que é preferido, etil-celulose e hidroxipropilmetil-celulose.

Para facilitar a preparação de uma forma sólida de dosagem oral, de libertação controlada, de acordo com a presente invenção, providencia-se, num outro aspecto da presente invenção, um processo para a preparação de uma forma sólida de dosagem oral, de libertação controlada, de acordo com a presente invenção, que compreende a incorporação de hidromorfona ou de um seu sal numa matriz de libertação controlada. A incorporação na matriz pode ser efectuada, por exemplo, por

- (a) formação de grânulos que compreendem pelo menos uma hidroxialquil-celulose solúvel em água e oxicodona ou um sal de oxicodona,
- (b) mistura da hidroxialquil-celulose contendo grânulos com pelo menos um álcool alifático em C_{12} e
- (c) eventualmente, a compressão e a moldagem dos grânulos. Preferencialmente, os grânulos são formados por granulação húmida de hidroxialquil-celulose/oxicodona com água. Num enquadramento particularmente preferido deste

processo, a quantidade de água adicionada durante a etapa de granulação húmida está, de preferência, entre 1,5 e 5 vezes, especialmente entre 1,75 e 3,5 vezes o peso da oxicodona anidra.

A presente forma de dosagem oral sólida, de libertação controlada, pode também ser preparada sob a forma de esferóides revestidos com um filme, por meio de

- (a) mistura de uma mistura compreendendo oxicodona ou um sal de oxicodona e um agente de esferonização não solúvel em água,
- (b) extrusão da mistura homogeneizada para se obter um extrudado,
- (c) esferonização do extrudado até os esferóides estarem formados e
- (d) revestimento dos esferóides com um revestimento em forma de filme.

A presente forma sólida de dosagem oral, de libertação controlada e os processos para a sua preparação serão agora descritos apenas a título de exemplo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ENQUADRAMENTOS PREFERIDOS

Os exemplos que se seguem ilustram vários aspectos da presente invenção. Eles não foram construídos para limitar, de nenhum modo, as reivindicações.

EXEMPLO 1

Comprimidos de 30 mg de HCl de oxicodona de liberação controlada - produção aquosa

As quantidades necessárias de cloridrato de oxicodona, lactose anidra pulverizada e Eudragit® RS PM foram transferidas para um misturador com uma dimensão apropriada e foram misturadas durante aproximadamente 5 minutos. Enquanto se misturavam os pós, granulou-se a mistura com água suficiente para produzir uma massa granular húmida. Secaram-se então os grânulos num secador de leito fluidizado a 60 °C e depois passaram-se através de um peneiro de 8 mesh. Depois, os grânulos são novamente secos e empurrados através de um peneiro de 12 mesh. A quantidade de álcool de estearilo requerida funde a aproximadamente, 60-70 °C e, enquanto se misturam os grânulos, adiciona-se o álcool de estearilo fundido. Os grânulos quentes voltam ao misturador.

Os grânulos revestidos são retirados do misturador e deixam-se arrefecer. Faz-se então passar os grânulos através de um peneiro de 12 mesh. Lubrifica-se então o granulado por meio da mistura da quantidade de talco requerida e de estearato de magnésio num misturador apropriado. Os comprimidos são prensados para 375 mg em peso numa máquina apropriada para fazer comprimidos. A fórmula para os comprimidos do exemplo 1 está estabelecida no quadro 1 a seguir:

QUADRO 1

Fórmula de comprimidos de 30 mg de HCl de oxicodecna

<u>Componente</u>	<u>Mg/Comprimido</u>	<u>% (em peso)</u>
Clcridrato de oxicodecna	33,0	8
Lactose (anidra para pulverização)	213,75	57
Eudragit® RS PM	45,0	12
Água purificada	q.s*	--
Álcool de estearilo	75,0	20
Talco	7,5	2
Estearato de magnésio	3,75	1
Total:	375,0	100

"Utilizado na produção e permanece no produto final apenas como quantidade residual

Os comprimidos do exemplo 1 são então ensaiados no que respeita a dissolução por via do Método USP Basket, a 37 °C, a 100 RPM, primeira hora 700 mL de suco gástrico a pH 1,2, depois muda-se para 900 mL a 7,5. Os resultados estão estabelecidos no quadro 2 a seguir.

QUADRO 2

Dissolução de comprimidos de 30 mg de oxicodecna, de libertação controlada

<u>Tempo</u>	<u>% de oxicodecna dissolvida</u>
1	33,1
2	45,5
4	58,2
6	73,2
12	81,8
16	85,8
24	89,2

EXEMPLO 2

Comprimidos de 10 mg de HCl de oxicodona, de libertação controlada - produção orgânica

As quantidades necessárias de cloridrato de oxicodona e lactose anidra de pulverização são transferidas para um misturador apropriadamente dimensionado e misturam-se durante aproximadamente 6 minutos. Aproximadamente 40 por cento do pó de Eudragit® RS PM necessário é disperso no seio de etanol. Enquanto se misturam os pós, os pós são granulados com a dispersão e continuou-se a mistura até se formar uma massa granular húmida. Adiciona-se mais etanol se necessário para atingir o ponto final da granulação. Transfere-se o granulado para um secador de leito fluidizado e seca-se a 30 °C; e depois passa-se através de um peneiro de 12 mesh. Dispersa-se o Eudragit® RS PM remanescente no seio de um dissolvente de 90 partes de etanol e 10 partes de água purificada; e pulveriza-se sobre os grânulos no granulador de leito fluidizado/secador a 30 °C. Em seguida, passa-se o granulado através de um peneiro de 12 mesh. A quantidade necessária de álcool de estearilo é fundida a aproximadamente a 60 - 70 °C. Os grânulos quentes voltam ao misturador. Enquanto se mistura, adiciona-se o álcool de estearilo fundido. Retiram-se os grânulos revestidos do misturador e deixaram-se arrefecer. Depois, fez-se passar através de um peneiro de 12 mesh.

Em seguida, lubrifica-se o granulado por mistura das quantidades requeridas de talco e estearato de magnésio num misturador apropriado. O granulado é então comprimido para se obterem comprimidos de 125 mg numa máquina apropriada para fazer comprimidos.

A fórmula para os comprimidos do exemplo 2 (10 mg de oxycodona de libertação controlada) está fixada no quadro 3 a seguir:

Quadro 3

Fórmula de comprimidos de 10 mg de HCl de oxycodona de
Libertação controlada

<u>Componente</u>	<u>Mg/Comprimido</u>	<u>Porcentagem (em peso)</u>
Cloridrato de oxycodona	10,00	8
Lactose (anidra, de pulverização)	71,25	57
Eudragit® RS PM	15,00	12
Etanol	q.s.*	---
Água purificada	q.s.*	---
Álcool de estearilo	25,00	20
Talco	2,50	2
Esterarato de magnésio	1,25	1
Total:	125,00 mg	100

* Utilizado apenas na produção e permanece no produto final apenas como quantidade residual.

Os comprimidos do exemplo 2 são então ensaiados no que respeita a dissolução por meio do Método USP Basket a 37 °C, 100 rpm, primeira hora 700 mL de suco gástrico a pH 1,2, depois mudada para 900 mL a 7,5.

Os resultados estão estabelecidos no quadro 4 a seguir.

QUADRO 3

Dissolução de comprimidos de 10 mg de oxicodona
de liberação controlada

<u>Hora % dissolvida</u>	
1	35,9
2	47,7
4	59,5
8	67,7
12	74,5
18	76,9
24	81,2

EXEMPLOS 3 - 4

Comprimidos de 10 e de 20 mg de oxicodona, de liberação controlada (produção aquosa)

Combina-se Eudragit® RS 30D e Triacetin® enquanto se faz passar através de um peneiro de 60 mesh e se mistura com uma velocidade de corte baixa durante aproximadamente 5 minutos ou até se observar uma dispersão uniforme.

Em seguida, colocam-se quantidades apropriadas de HCl de oxicodona, lactose e povidona na taça de um granulador/secador de leito fluidizado (SLF) e pulveriza-se a suspensão sobre o pó no leito fluidizado. Depois de se pulverizar, faz-se passar os grânulos através de um peneiro de #12, se necessário, para reduzir os aglomerados. Colocam-se os grânulos anidros num misturador.

No entretanto, funde-se a quantidade necessária de álcool de estearilo, a uma temperatura de aproximadamente 70 °C. Incorpora-se o álcool de estearilo nos grânulos enquanto de mexe. Transfere-se a granulação cerosa para um granulador/secador de leite fluidizado ou para tabuleiros e deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente ou para uma temperatura inferior. Faz-se então passar a granulação arrefecida através de um peneiro de 12 #. Depois, coloca-se a granulação cerosa num misturador e lubrifica-se com as quantidades requeridas de talco e estearato de magnésio, durante aproximadamente 3 minutos e depois comprime-se o granulado para fazer comprimidos de 125 mg numa máquina apropriada de fazer comprimidos.

A fórmula para os comprimidos do exemplo 3 está estabelecida no quadro 5 a seguir:

Quadro 5

Fórmula de comprimidos de 10 mg
de oxicodona de libertação controlada

Componente	Mg/Comprimido	Porcentagem (em peso)
Cloridrato de oxicodona	10,00	8,0
Lactose (anidra, de pulverização)	69,25	55,4
Fovidona	5,00	4,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*	8,0
Tracetina ®	2,0	1,6
Álcool de estearilo	25,0	20,0
Talco	2,2	1,8
Esterarato de magnésio	1,25	1,0
Total:	125,0	100,0

* Aproximadamente 33,33 mg de uma dispersão aquosa de Eudragit® RS 30D é equivalente a 10 mg de uma substância anidra de Eudragit® RS 30D.

Os comprimidos do exemplo 3 são então ensaiados no que respeita a dissolução por via do processo USP Basket a 37 °C, 100 rpm, primeira hora 700 mL de suco gástrico a pH 1,2, depois mudada para 900 mL a 7,5. Os resultados estão estabelecidos no quadro 6 a seguir:

Quadro 6

Dissolução de comprimidos de 10 mg de oxicodona de
libertação controlada

Hora	% de oxicodona dissolvida
1	39,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

A fórmula dos comprimidos do exemplo 4 está estabelecida no quadro 7 a seguir:

Quadro 7

Fórmula de comprimidos de 20 mg de oxicodona de libertação
controlada

Componente	Mg/Comprimido
Cloridrato de oxicodona	20,00
Lactose (anidra, de pulverização)	59,25
Povidona	5,00
Emdragit® RS 300 (sólidos)	10,0*
Triacetin®	2,0
Álcool de estearilo	25,0
Talco	2,5
Estearato de magnésio	1,25
Total:	125,0

Os comprimidos do exemplo 4 são então ensaiados no que respeita a dissolução por via do processo USP Basket, a 37 °C, 100 rpm, primeira hora 700 mL de suco gástrico a pH 1,2, depois mudada para 900 mL a 7,5. Os resultados estão estabelecidos no quadro 8 a seguir:

Quadro 8

Dissolução de comprimidos de 20 mg de oxicodona de libertação controlada

Hora	% de oxicodona dissolvida
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

EXEMPLOS 5 - 6

No exemplo 5, preparam-se comprimidos de 30 mg de cloridrato de oxicodona de libertação controlada, de acordo com o processo estabelecido no exemplo 1.

No exemplo 6, preparam-se comprimidos de 10 mg de cloridrato de oxicodona de libertação controlada, de acordo com o processo estabelecido no exemplo 2.

Depois, realizaram-se estudos sobre a dissolução dos comprimidos dos exemplos 5 e 6 a diferentes níveis de pH, nomeadamente a pH 1,3, 4,56, 6,88 e 7,5.

Os resultados estão estabelecidos nos quadros 9 e 10 a seguir:

Quadro 9 - Exemplo 5

Percentagem dos comprimidos de 30 mg de HCl de oxicodona dissolvidos ao longo do tempo

pH	1	2	4	8	12	18	24
1,3	29,5	43,7	61,8	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

Quadro 10 - Exemplo 6

Percentagem dos comprimidos de 10 mg de HCl de oxicodona dissolvidos ao longo do tempo

pH	1	2	4	8	12	18	24
1,3	25,9	41,5	56,8	73,5	85,3	90,7	94,2
4,56	37,8	44,2	59,4	78,6	89,2	91,2	93,7
6,88	34,7	45,2	60,8	75,5	81,4	90,3	93,9
7,5	33,2	40,1	51,5	66,3	75,2	81,7	86,8

EXEMPLO 7 - 12

Nos exemplos 7 - 12, prepararam-se comprimidos de HCl de oxicodona de 4 mg e de 10 mg, de acordo com as formulações e os processos estabelecidos na patente de invenção norte-americana concedida U.S. n° 4.990.341.

No exemplo 7, o cloridrato de oxicodona (10,00 g) foi granulado humedecido com mono-hidrato de lactose (417,5 g)

e hidroxietil-celulose (100,00 g) e fizeram-se passar os grânulos através de um peneiro de 12 mesh. Secaram-se então os grânulos num secador de leito fluidizado a 50 °C e peneiraram-se através de um peneiro de 16 mesh.

Adicionou-se álcool de cetoestearilo fundido (300,0 g) aos grânulos contendo oxicodona aquecida e misturou-se tudo cuidadosamente. Deixou-se a mistura arrefecer ao ar, voltou a granular-se e fez-se passar através de um peneiro de 16 mesh.

Adicionou-se então talco purificado (15,0 gm) e estearato de magnésio (7,5 gm) e misturou-se com os grânulos. Os grânulos foram então comprimidos para formarem comprimidos.

O exemplo 8 prepara-se da mesma maneira que o exemplo 7; contudo, a formulação inclui 10 mg de HCl de oxicodona/comprimido. As fórmulas para os exemplos 7 e 8 estão estabelecidas nos quadros 11 e 12, respectivamente.

Quadro 11

Formulação do exemplo 7 (exemplo comparativo)

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	4,0	10,0
Mono-hidrato de lactose	167,0	417,5
Hidroxietil-celulose	40,0	100,0
Álcool de cetoestearilo	120,0	300,0
Talco purificado	6,0	15,0
Esterarato de magnésio	3,0	7,5

Quadro 12

Formulação do exemplo 8 (exemplo comparativo)

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	10,0	25,0
Mono-hidrato de lactose	167,0	417,5
Hidroxietil-celulose	40,0	100,0
Álcool de cetosteáril	120,0	300,0
Talco purificado	6,0	15,0
Esterarato de magnésio	3,0	7,5

No exemplo 9, preparam-se comprimidos de 4 mg de HCL de oxicodona de libertação controlada, de acordo com a fórmula de excipiente citada no exemplo 2 da patente de invenção norte-americana U.S. nº 4.990.341. O processo de produção é o mesmo que se estabeleceu para os exemplo 7 e 8 anteriores. O exemplo 10 prepara-se de acordo com o exemplo 9, excepto no facto de se incluir 10 mg de HCL de oxicodona por comprimido. As fórmulas dos exemplos 9 e 10 estão estabelecidas nos quadros 13 e 14, respectivamente.

Quadro 13

Formulação do exemplo 9 (exemplo comparativo)

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	4,0	10,0
Mono-hidrato de Lactose	167,0	417,5
Hidroxietil-celulose	30,0	75,0
Álcool de cetosteáril	90,0	225,0
Talco purificado	6,0	15,0
Esterarato de magnésio	3,0	7,5

Quadro 14

Formulação do exemplo 10 (exemplo comparativo)

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	10,0	25,0
Mono-hidrato de Lactose	167,0	417,5
Hidroxietyl-celulose	30,0	75,0
Álcool de cetoestearilo	90,0	225,0
Talco purificado	6,0	15,0
Esterarato de magnésio	3,0	7,5

No exemplo 11, prepararam-se comprimidos de 4 mg de oxicodona, de libertação controlada, com a mesma fórmula de excipiente citada no exemplo 3 da patente de invenção norte-americana U.S. n° 4.990.341.

O cloridrato de oxicodona (32,0 g) foi granulado humidificado com mono-hidrato de lactose (240,0 g), hidroxietil-celulose (80,0 g) e copolímero de ácido metacrílico (240 g, Eudragit® L-100-55) e os grânulos foram então peneirados através de um peneiro de 12 mesh. Secaram-se então os grânulos num secador de leito fluidizado a 50 °C e fizeram-se passar através de um peneiro de 16 mesh.

Adicionaram-se os grânulos contendo oxicodona aquecida ao álcool de cetoestearilo fundido (240,0 g) e misturou-se o conjunto cuidadosamente. Deixou-se a mistura arrefecer ao ar, voltou a granular-se e fez-se passar através de um peneiro de 16 mesh. Prensaram-se então os grânulos sob a forma de comprimidos.

No exemplo 12 faz-se a preparação de uma forma idêntica a do exemplo 11, excepto no facto de se incluir 10 mg de HCl de oxicodona em cada comprimido. As formulações para os exemplos 11 e 12 são as estabelecidas nos quadros 15 e 16 respectivamente.

Quadro 15

Formulação do exemplo 11

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	4,0	32,0
Mono-hidrato de Lactose	30,0	240,5
Hidroxietil-celulose	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Álcool de cetoestearilo	30,0	240,0

Quadro 16

Formulação do exemplo 12

Ingrediente	Mg/Comprimido g/lote	
Cloridrato de oxicodona	10,0	80,0
Mono-hidrato de lactose	30,0	240,5
Hidroxietil-celulose	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Álcool de cetoestearilo	30,0	240,0

Em seguida, realizaram-se estudos de dissolução nos comprimidos dos exemplos 7-12 utilizando o método USP Basket como está descrito na U.S. Pharmacopeia XXII (1990). A velocidade foi de 100 rpm, o meio simulou o suco gástrico na primeira hora seguido depois da simulação do fluido

intestinal, a uma temperatura de 37 °C. Os resultados estão indicados no quadro 17.

QUADRO 17

ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO DOS EXEMPLO 7-12

Tempo (hrs)	% de oxicodona dissolvida					
	Ex. 7	Ex.8	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12
1	23,3	25,5	28,1	29,3	31,3	40,9
2	35,6	37,5	41,5	43,2	44,9	55,6
4	52,9	56,4	61,2	63,6	62,1	74,2
8	75,3	79,2	83,7	88,0	82,0	93,9
12	90,7	94,5	95,2	100,0	91,4	100,0

EXEMPLOS 13-16

Estudos clínicos

Nos exemplos 13-16, os estudos cruzados, aleatórios, de biodisponibilidade foram realizados utilizando a formulação do exemplo 2 (produção orgânica) e do exemplo 3 (produção aquosa).

No exemplo 13, um estudo de dose única em jejum/com alimentação, foi conduzida em 24 pessoas com comprimidos de oxicodona preparados de acordo com o exemplo 3.

No exemplo 14, realizou-se um estudo de estado estacionário em 23 pessoas, depois de 12 horas com comprimidos de oxicodona preparados de acordo com o exemplo 2 e comparou-se com uma solução de 5 mg de oxicodona de liberação imediata.

No exemplo 15, realizou-se um estudo com uma dose única em 22 pessoas, utilizando comprimidos de oxicodona preparados de acordo com o exemplo 3 e comparou-se com uma solução de 20 mg de oxicodona de libertação imediata.

No exemplo 16, realizou-se um estudo de dose única com 12 pessoas utilizando 3 x 10 mg de comprimidos de oxicodona preparados de acordo com o exemplo 3 e comparou-se com uma solução de 30 mg de oxicodona de libertação imediata.

Os resultados dos exemplos 13-16 estão estabelecidos no quadro 18.

Quadro 18

<u>Exemplo</u>	<u>Dose</u>	<u>ASC</u> <u>ng/mL/h</u>	<u>Cmax</u> <u>ng/mL</u>	<u>Tmax</u> <u>h</u>
13	10 mg de LC rápido	63	6,1	3,8
	10 mg de LC carga	68	7,1	3,8
14	5 mg IR q6h	121	17	3,2
	10 mg LC q12h	130	17	3,2
15	20 mg LI	188	40	1,4
	2 x 10 mg LC	197	18	2,6
16	30 mg LI	306	53	1,2
	3 x 10 mg LC	350	35	2,6
	30 mg LC	352	36	2,9

LI indica solução de oxicodona de libertação controlada

LC indica comprimidos de libertação controlada

EXEMPLO 17

ESTUDOS CLÍNICOS

No exemplo 17, um estudo aleatório, duplamente cego, de dose única, determinou a eficácia analgésica relativa, a aceitabilidade e a duração relativa da acção de uma administração oral de oxicodona de libertação controlada de 10, 20 e 30 mg, preparada de acordo com a presente invenção (OXI LC) comparada com a oxicodona de libertação imediata de 15 mg (OXI LI), oxicodona de libertação imediata de 10 mg em combinação com acetaminofeno 650 mg (OXI LI/APAP) e placebo em 180 pacientes com dor moderada ou severa no seguimento de cirurgia abdominal ou ginecológica. Os pacientes classificaram a intensidade da sua dor e o alívio da dor de hora a hora durante até 12 horas após a dose. Compararam-se os tratamentos utilizando escalas padrão para a intensidade e o alívio da dor e o início e duração da dor.

Todos os tratamentos activos foram significativamente superiores ao placebo para a maioria das medições feitas de hora a hora e para a soma das diferenças de intensidade da dor (SDID) e o alívio total da dor (ATOTD). Verificou-se uma resposta a dose entre os 3 níveis de doses de OXI LC para o alívio da dor e os picos das diferenças da intensidade da dor (PDI), com a OXI LC de 20 mg e de 30 mg sendo significativamente melhor do que a dose de 10 mg. A OXI LI foi significativamente superior à OXI LC de 10 mg às 1 h e 2 h. A OXI LI/APAP foi significativamente superior às 3 doses de OXI LC à 1 h e ao OXI LC de 10 mg às 2 até as 5 horas. O tempo de arranque foi significativamente mais curto para os grupos tratados com OXI LI e com OXI LI/APAP em comparação com os 3 tratamentos com doses de OXI LC. As

funções de distribuição para a duração do alívio revelaram uma duração significativamente mais longa do alívio para as três doses de OXI de LC do que para a OXI de LI e OXI de LI/APAP. Não se relataram experiências adversas sérias. Os resultados são relatados mais particularmente no quadro 19 a seguir.

QUADRO 19

DISPOSIÇÃO DO PACIENTE

	GRUPO DE TRATAMENTO						TOTAL
	OXI LI			OXI LC			
	15 mg	10 mg	20 mg	30 mg	2		
	Placebo				PERC*		
Associado a tratamento do estudo	31	31	30	30	30	30	182
Associado a fase de tratamento do estudo	31	31	30	30	30	30	182
Completando o estudo	31	30	30	30	30	30	181
Descontinuado do estudo	0	1	0	0	0	0	1
Excluído da análise de eficácia - vomitado antes de 1 h após a dose	0	1	0	0	0	0	1
Inadvertidamente recebeu a recuperação durante o estudo	1	0	0	0	0	0	1
População em análise: - avaliada no que respeita a segurança e eficácia	30	30	30	30	30	30	180
Avaliável no que respeita à segurança	31	30	30	30	30	30	182

*2 comprimidos de Percocet®

As curvas de tempo - efeito para a intensidade da dor, as diferenças de intensidade da acr e o alívio da dnr estão ilustradas nas figuras 1 - 4. Os 10 mg de OXI LC têm

pontuações de intensidade da dor significativamente mais baixas ($p < 0,05$) do que os doentes tratados com placebo nas horas 3 - 11 e pontuações mais baixas da dor dos que os tratados com 15 mg de OXI LI e Percocet® na hora 10. Os 20 mg de OXI LC têm pontuações de intensidade da dor significativamente mais baixas ($p < 0,5$) comparadas com os placebo nas 2 - 11 horas e pontuações significativamente mais baixas da dor ($p < 0,05$) do que os 10 mg de OXI LI, 15 mg de Oxi LI e Percoat as 9 - 11 horas. Os 30 mg de OXI LC tem pontuações de intensidade da dor significativamente mais baixas ($p < 0,05$) do que os doentes tratados com placebo as 2 - 11 e pontuações mais baixas da dor dos que os tratados com 10 mg de OXI LI as 2, 3 e 5 horas e pontuações mais baixas do que o PercocetB na hora 10.

Nas pontuações do alívio da dor, de hora a hora, as escalas análogas de categoria e visual (CAT e VIS), a OXI LC de 10 mg tinha pontuações de alívio da dor significativamente ($p < 0,05$) mais elevadas do que o placebo às 3 -11 horas e pontuações de alívio mais elevadas do que a OXI LI e Percocet® na hora 10 (e PercocetB na hora 11). A OXI de LC de 20 mg tinha pontuações de alívio significativamente mais elevadas ($p < 0,05$) do que o placebo nas horas 2-12 e as pontuações de alívio mais elevadas do que o Percocet® nas horas 9 - 12. Além disso, a OXI de LC tinha um alívio da dor significativamente mais elevado ($p < 0,05$) do que a OXI LI nas horas 10 - 12. A OXI de LG de 30 mg tinha pontuações de alívio da dor significativamente ($p < 0,05$) mais elevadas do que o placebo nas horas 2 -12 e pontuações mais elevadas do que Percocet® na horas 9 - 12 e OXI de LI de 15 mg na hora 10.

Cada grupo de tratamento foi significativamente melhor ($p < 0,05$) do que o placebo no que respeita à soma das diferenças da intensidade da dor (SDID) e ao alívio total da dor (ATOTD).

A duração do alívio da dor, quando medida pelo método de paragem do relógio do paciente mostrou que a OXI de LC de 10 mg, 20 mg e 30 mg tinham uma duração significativamente maior ($p < 0,05$) da acção comparada com a da OXI LI de 15 mg e 2 comprimidos de Percocet®. Além disso, as três formulações de libertação controlada tinham tempos significativamente mais longos ($p < 0,05$) com a re-medicação comparada com o Percocet®.

Antes da nova medicação, um total de 104 (57 %) de pacientes referiram 120 experiências adversas. As mais comuns foram sonolência, febre, vertigem e dor de cabeça.

Com base nos resultados deste estudo, concluiu-se que as formulações de oxicodeona de libertação controlada da presente invenção aliviam a dor post-operatória moderada ou severa, por exemplo, a devida a cirurgia abdominal ou a cirurgia ginecológica nas mulheres. Há uma resposta a dose notada em que placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg de OXI de LC no seguimento de uma dose única. O início da acção ocorreu no prazo de uma hora com os efeitos do pico anotados passadas 2 a 5 horas e uma duração do efeito de 10 a 12 horas. Numa situação de estado estacionário de dor crónica, a dosagem pode prolongar este efeito. Os efeitos colaterais são expectáveis e facilmente tratados. A dor de cabeça pode estar relacionada com a dose. Foram relatadas vertigem e sonolência.

A OXI de LI de 15 mg tem um efeito de pico intermédio comparado com a oxicodona de libertação controlada. A duração da sua acção é mais curta (6 - 8 horas). O Percocet® é bastante eficaz em termos de arranque, efeito de pico e segurança. A duração da acção é de 6 - 8 horas.

Em resumo, a OXI de LC foi um analgésico oral claramente efectivo, com um arranque mais lento, mas uma duração mais prolongada do efeito do que quer a OXI de LI, quer a OXI de LI/APAP.

EXEMPLO 18

ESTUDOS CLÍNICOS

No exemplo 18, realizou-se um ensaio cruzado do estado estacionário em 21 pessoas normais do sexo masculino comparando

- a. 10 mg de OXI de LC administrada de 12 em 12 horas (q12h) ; e
- b. 5 mg de uma solução oral de Roxicodona® (ROX) administrada de 6 em 6 horas (q6h),

O tratamento (b) foi o estudo de referência padrão. A idade média foi de 34 anos, a altura de 176 cm e o peso de 75 kg. Não se notaram características estranhas neste grupo.

A figura 5 mostra as concentrações médias de oxicodona no plasma no meio para as duas formulações durante o intervalo de dosagem de 12 horas. Os resultados estão resumidos no quadro 20 em termos de valores médios,

relações dos valores médios e intervalos de confiança de 90 %.

Um exame ao quadro 20 revela, com uma exceção, que não se detectaram diferenças significativas entre as duas formulações. A única exceção é a média de $t_{\text{máx}}$ para a OXI de LC de 3,18 horas que, como é expectavel para uma formulação de libertação controlada, excede significativamente a média de ROX de 1,38 horas. A disponibilidade média, com base na ASCm (ROX = 100 %) foi de 104,4 % com limites de confiança de 90 % de 90,9 a 117,9 %. Assim, a especificação de FDA de I 20% é verificada de modo que os resultados do estudo suportam uma asserção de igual disponibilidade da oxycodona.

QUADRO 20

RESUMO DOS PARÂMETROS FARMACO-CINÉTICOS PARA A OXICODONA NO SEGUIMENTO DE DOSES múltiplas DE OXI DE LC (10 mg q12H) E UMA SOLUÇÃO ORAL DE ROXICODONA® (5 mg, q6h)

PARÂMETRO	OXI de LC	SOLUÇÃO DE ROXICODONA	DE OXI/ROXI (%)	IC* DE 90 %
C_{max} (ng/mL)				
MÉDIA ARITM. (DP)	15,11 (4,69)	15,75 (4,41)	97,08	85,59-108,50
MÉDIA GEOMÉTRICA	14,43	15,01	95,14	
V_d (ng/mL)				
MÉDIA ARITM. (DP)	6,24 (2,64)	6,47 (3,07)	96,41	80,15-112,74
MÉDIA GEOMÉTRICA	5,62	5,83	96,48	
t_{max} (horas)				
MÉDIA ARITM. (DP)	3,18 (2,23)	1,38 (0,71)*	230,17	183,71-338,71
ASC (0-12 horas)				
MÉDIA ARITM. (DP)	103,88 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
MÉDIA GEOMÉTRICA	97,86	95,92	103,23	
% de absorção				
MÉDIA ARITM. (DP)	174,36 (139,0)	179,0 (124,28)	98,83	62,06-134,92
% de flutuação				
MÉDIA ARITM. (DP)	108,69 (38,77)	117,75 (32,87)	91,22	76,81-108,97
Ponto final				
MÉDIA ARITM. (DP)	-1,86 (38,77)	-1,86 (3,18)	98,87	117,90-102,03

* 90 % de intervalo de confiança
 -- diferença significativa $p < 0,05$

EXEMPLO 19

ESTUDOS CLÍNICOS

No exemplo 19, associaram-se vinte e quatro pessoas do sexo masculino normais, saudáveis, a um estudo de cruzamento, duplamente cego, de dose única, aleatório para comparar as concentrações de oxicodona no plasma obtidas depois de do doseamento com dois comprimidos de 10 mg de oxicodona de libertação controlada versus 20 mg (20 mL de 5 mg/5 mL) de uma solução de cloridrato de oxicodona de libertação imediata (LI). Vinte e três pessoas completaram o estudo e foram elegíveis para análise.

As concentrações de oxicodona no plasma foram determinadas por um processo de cromatografia líquida de elevada resolução. A média aritmética de C_{max} , t_{max} , AUC e os semi-períodos de vida calculados da concentração individual de oxicodona no plasma em função do tempo estão ilustradas no quadro 21:

QUADRO 21

Parâmetro farmacocinético	Produto de referência 20 mg de oxicodona de LI		Produto de ensaio Oxicodona de LC 2 x 10 mg F. (%)	Intervalo de confiança de 90 %
C_{max} (ng/mL)	41,60	40,60	44,75	32,5-57,0
t_{max} (horas)	1,30	2,62	200,83	169,8-232,6
AUC (0-36) (ng * h/mL)	194,35	188,62	102,71	89,5-115,8

Parâmetro	Produto de referência 20 mg de oxycodona de LI	Produto de ensaio Oxycodona 3e LC 2 x 10 mg F. (%)	Intervalo de confiança de 90 %
AUC (0-∞) (ng x h/mL)	194,38	208,83	92,9-121,9
t _{max} (h)	3,81	7,89*	218,8-378,8
t _{1/2α} (h)	0,35	0,92	218,8-318,7

F. % = Biodisponibilidade oral (oxycodona de LC 2 x 10 mg/20 mg de oxycodona de LI) * Significativo sob o ponto de vista estatístico (p = 0,0001)

Houve diferenças significativas sob o ponto de vista estatístico para C_{max}, t_{max}, t_{1/2α} e t_{1/2β} entre a OXI de LC e a OXI de LI. Não houve diferenças significativas sob o ponto de vista estatístico entre os dois tratamentos ao longo da absorção [AUC (0,36), AUC (0, ∞)]. O intervalo de confiança de 90 % para a OXI de LC em relação a OXI de LI foi de 89,5 % - 115,9 % para AUC (0,36) e 92,9 % - 121,9 % para AUC (0, ∞)]. Com base na análise do intervalo de confiança, os comprimidos de oxycodona de libertação controlada foram equivalentes na absorção (AUC 0,36) a solução de oxycodona de libertação imediata. A absorção da oxycodona de libertação controlada foi mais lenta de, aproximadamente 1,3 horas. Não se notaram diferenças significativas, sob o ponto de vista estatístico, entre os dois tratamentos no que respeita a experiências adversas, nenhum deles foi considerado clinicamente raro para opiatos para este tipo de estudo,

Os estudos anteriores demonstram uma relação significativa na dose - resposta utilizando as formulações de oxycodona de libertação controlada da presente invenção, em doses de 10, 20 e 30 mg que não se desviam do

paralelismo com as curvas de dose - resposta para MS Contin em estudos desenhados de forma semelhante sobre a eficácia analgésica bem controlada do MS Contin relatado por Kaiko, R. S. Van Wagener, O., Brown, J. e outros, "Controlled-release oral morphine (MS Contin® Tablests, MSC) in Postoperative pain.", Pain Suppl., 5: S149, 1990, que compara 30, 60, 90 e 120 mg de MS Contin, quando comparado com 10 mg de morfina e placebo intramuscular e Bloomfield e outros, "Analgesic Efficacy and Potency of two Oral Controlled-Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics (em impressão), que comparou 30 e 90 mg de MS Contin com 30 e 90 mg de outra preparação oral de morfina de libertação controlada, comprimidos de 30 mg de Oramorph SR.

Os exemplos dados anteriormente não pretendem ser exclusivos. Muitas de outras variantes da presente invenção serão óbvias para os especialistas na matéria e estão contempladas dentro do âmbito das reivindicações em anexo.

Lisboa, 9 de Julho de 2007

REIVINDICAÇÕES

Utilização de um material que constitui uma matriz de libertação controlada caracterizada pelo facto de compreender uma resina acrílica para o fabrico de uma formulação de um sal de oxicodona, de libertação controlada, para administração oral a pacientes humanos, compreendendo essa formulação de sal de oxicodona numa quantidade equimolar com 10 mg a 160 mg de cloridrato de oxicodona, que se pode utilizar para providenciar um controlo da dor em estado estacionário, depois da administração repetida a intervalos de 12 horas.

2. Utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a referida formulação providenciar uma taxa de dissolução in vitro, quando medida pelo processo USP Paddle a 100 rpm em 900 mL de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) a 37 °C, entre 12,5 % e 42,5 % (em peso) de sal de oxicodona libertado passada 1 hora, entre 25 % e 56 % (em peso) de sal de oxicodona libertado passadas 2 horas, entre 45 % e 75 % (em peso) de sal de oxicodona libertado passadas 4 horas e entre 55 % e 85 % (em peso) de sal de oxicodona libertado passadas 6 horas.
3. Utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a resina acrílica ser um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo.
4. Utilização, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a resina acrílica ser um poli(met)acrilato com cloreto de metacrilato de amónio e trimetilo a 5 %.

Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação compreender 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

8. Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação conter 10 mg de sal de oxicodona.

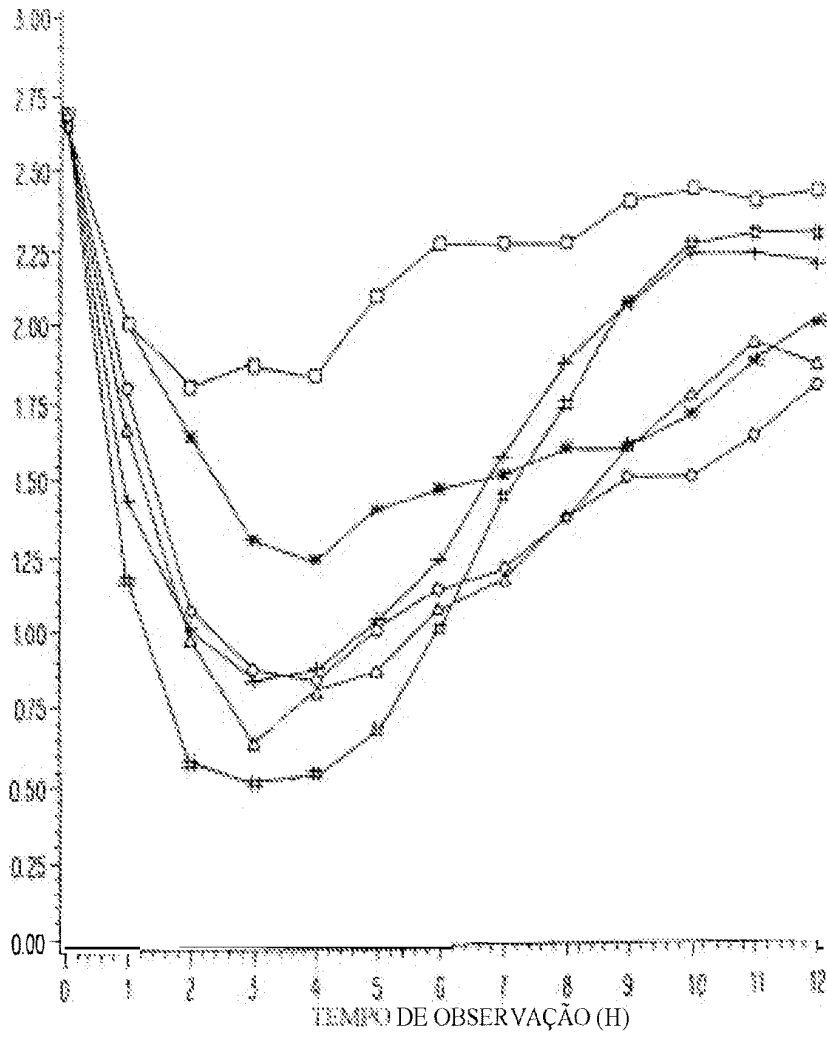
Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação conter 20 mg de sal de oxicodona.

Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação conter 40 mg de sal de oxicodona.

Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação conter 80 mg de sal de oxicodona.

10 Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a referida formulação conter 160 mg de sal de oxicodona.

RESPOSTA
DA COCA



15mg PLACEBO
20mg 30mg PERCOCET

FIG. 1

DEFERENÇA DA
INTENSIDADE
DA DOR

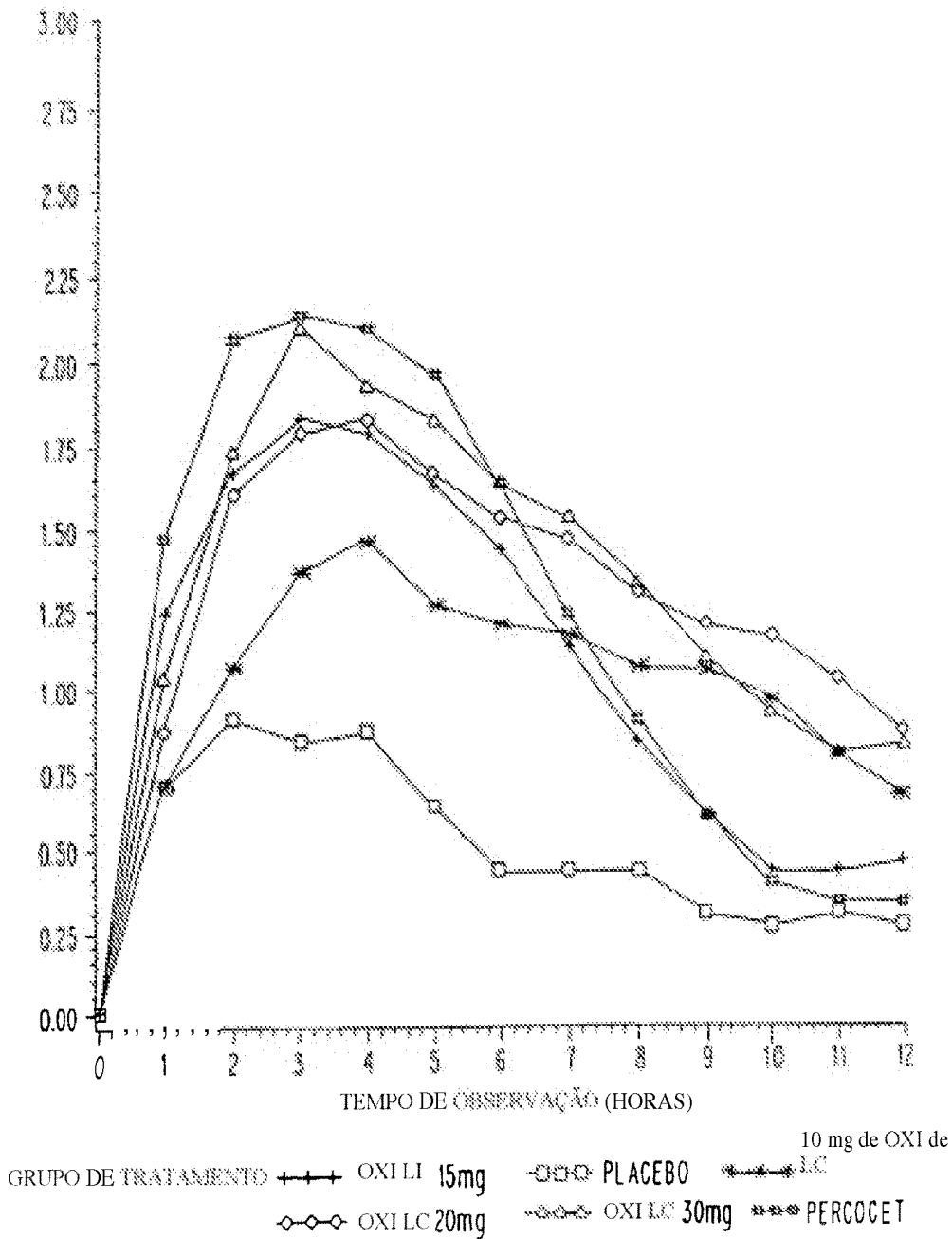
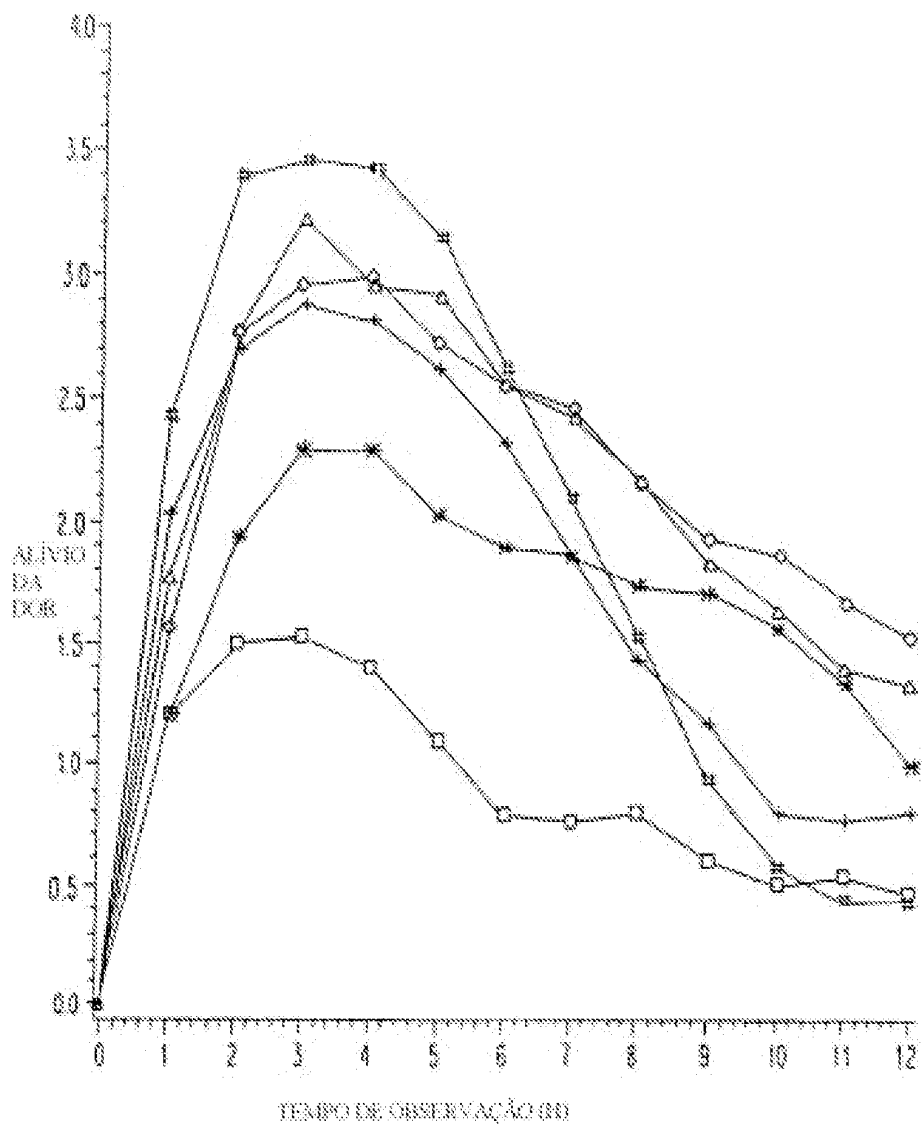


FIG.2



ORLA DO TRATAMENTO
 ◆◆◆ OXILC 15mg
 □□□ PLACEBO
 ◆◆◆ 10mg/50mg de LC
●●● OXILC 20mg
◆◆◆ OXILC 30mg
◆◆◆ PERCOCET

FIG. 3

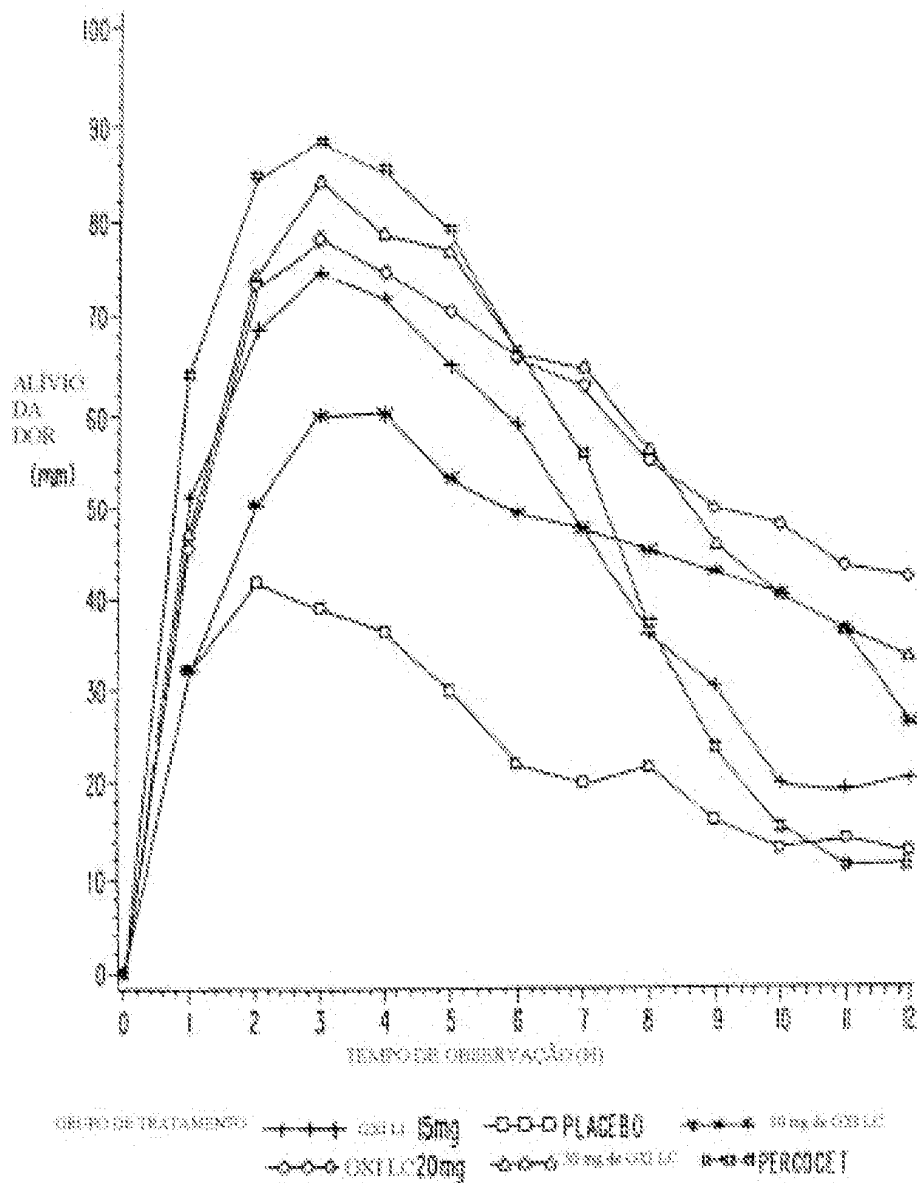


FIG. 4

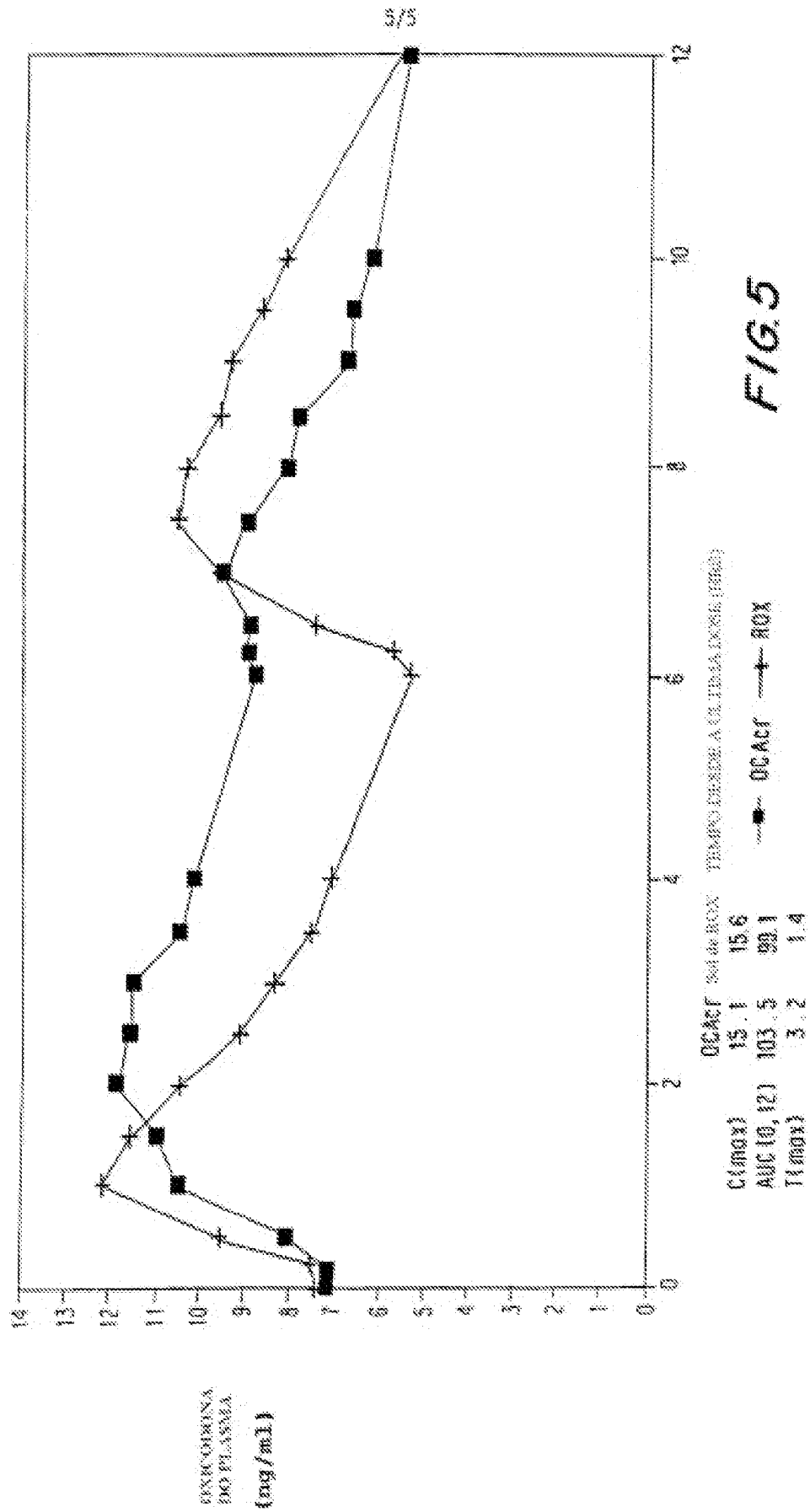


FIG. 5